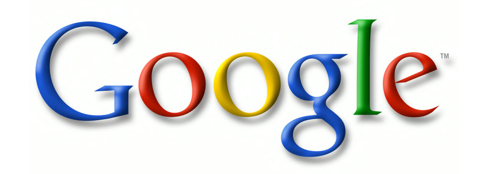


This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

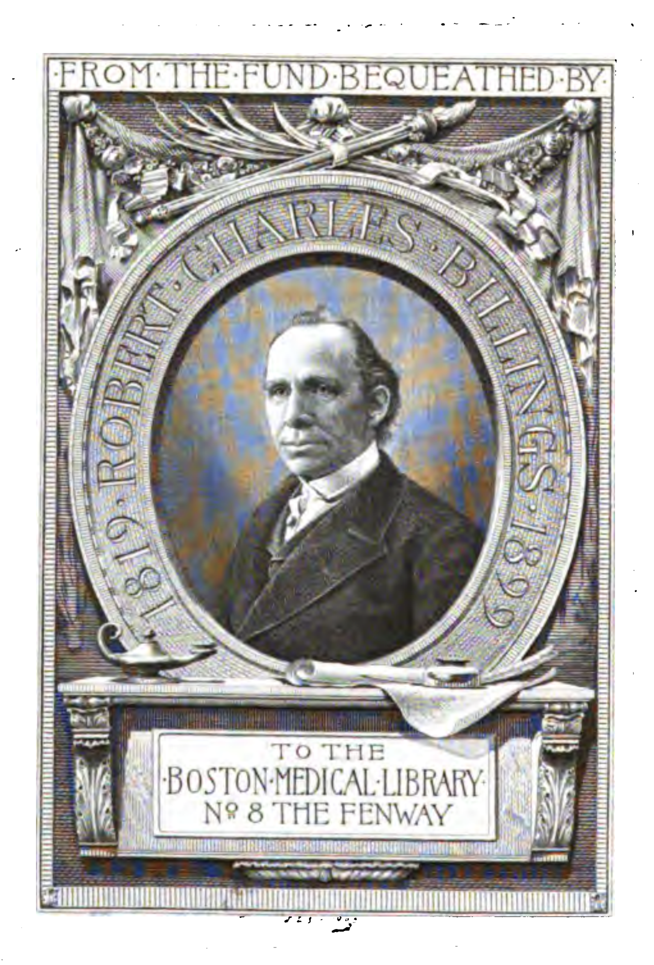
Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

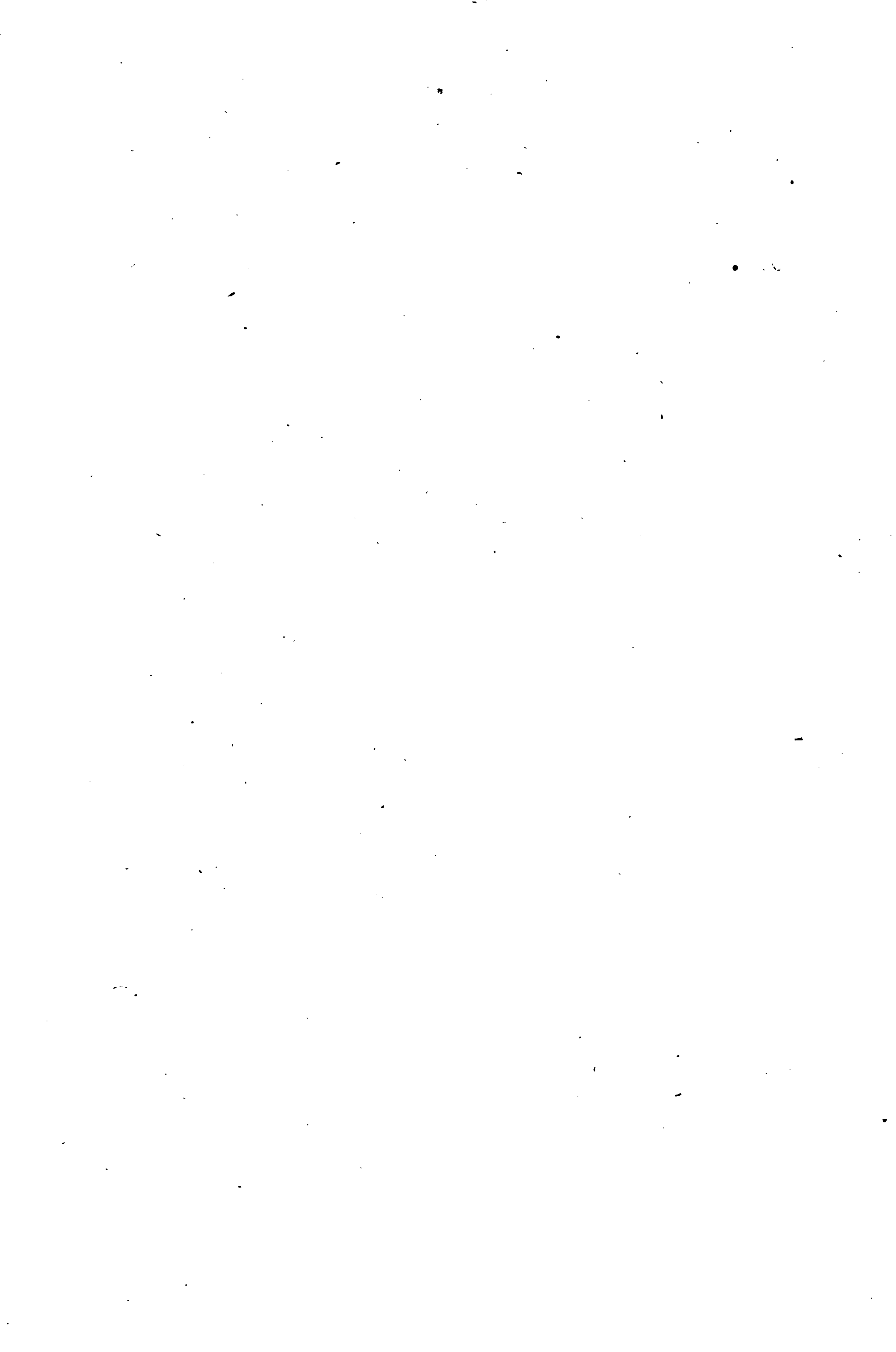


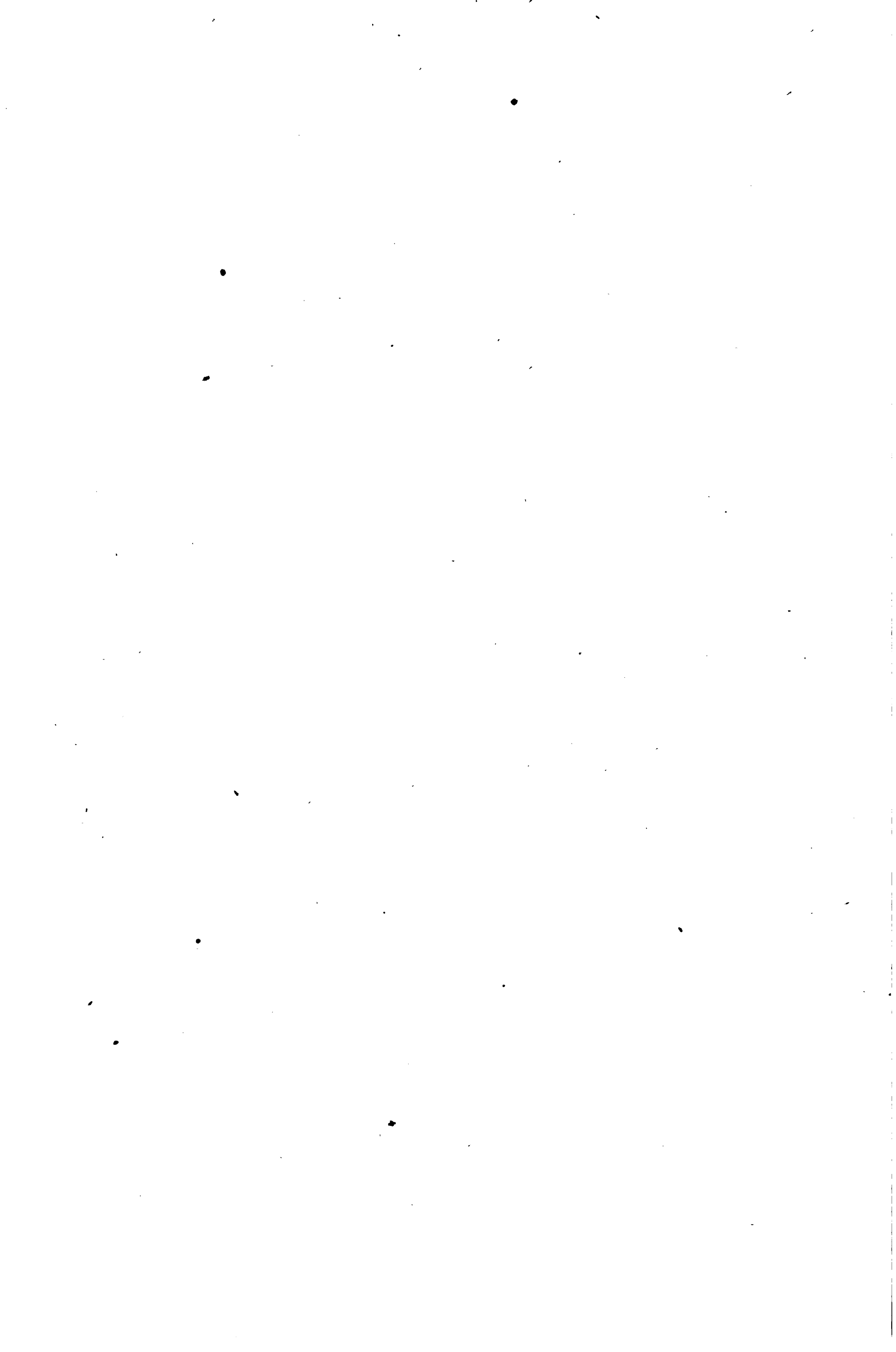
COUNTWAY LIBRARY
HC 1HER 2

. HOEBER
AL BOOKS
ST., N. Y.

13. A. 67.











Stoffwechsel

und

Stoffwechselkrankheiten.

Einführung in das Studium
der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels

für

Aerzte und Studierende.

Von

Dr. Paul Friedrich Richter,

**Privatdozent und Laboratoriumsvorstand am Poliklinischen Institut
für innere Medizin an der Universität Berlin.**

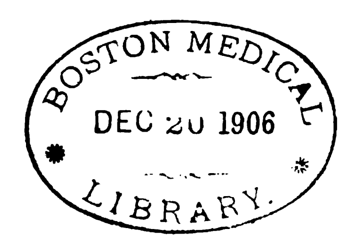
Berlin 1906.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

5569

Alle Rechte vorbehalten.



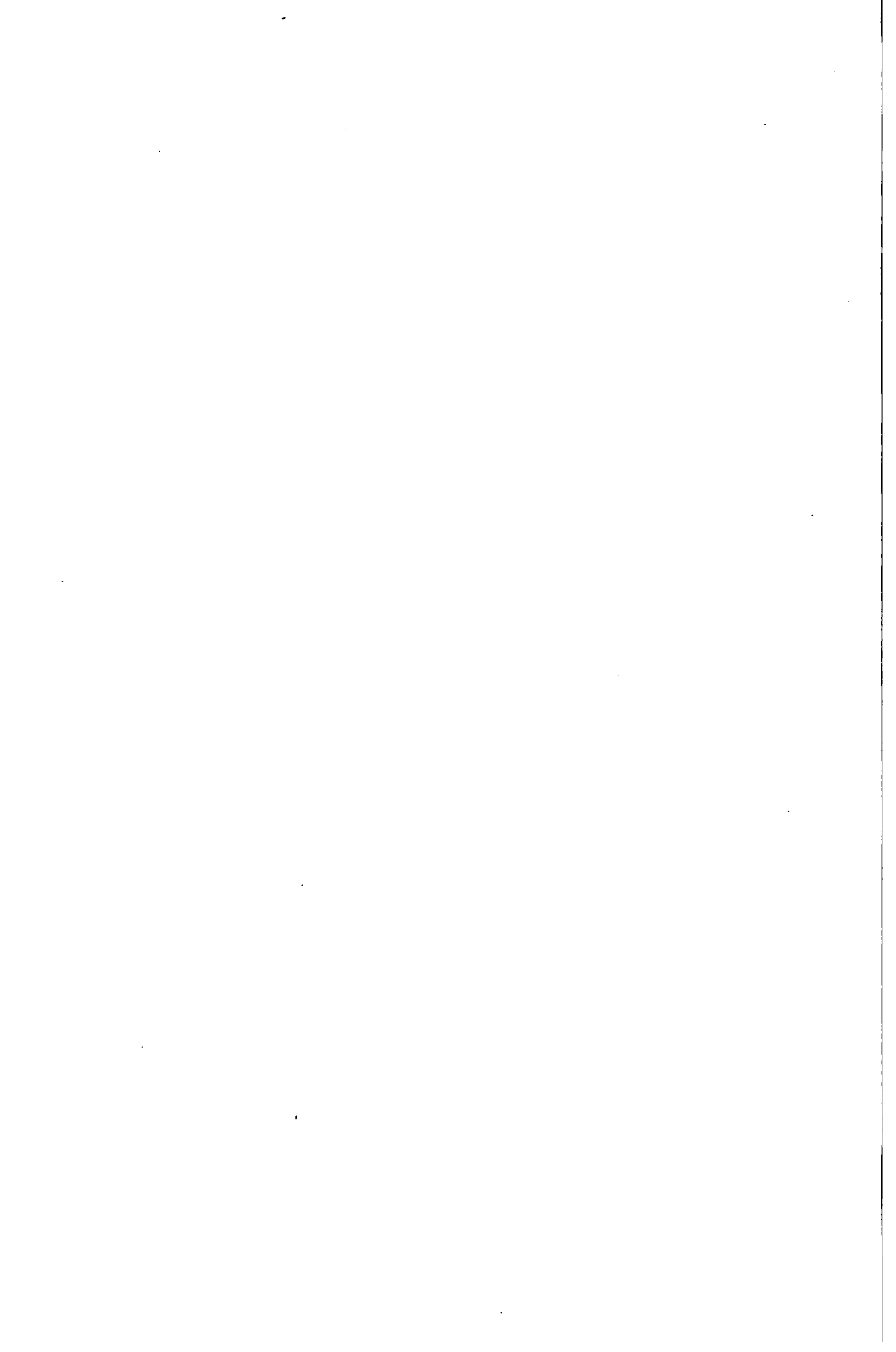
Herrn Geh. Medizinalrat

Professor Dr. Senator,

Direktor des Poliklinischen Instituts für innere Medizin
der Universität Berlin,

in dankbarer Verehrung

gewidmet.



Vorwort.

In den zahlreichen Vorlesungen, die ich seit Jahren vor Aerzten und Studierenden über Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten gehalten habe, ist mir von meinen Hörern wiederholt das Verlangen ausgedrückt worden, ein kurzes Lehrbuch zu besitzen, an dessen Hand eine Orientierung in dem weiten und von Jahr zu Jahr an Umfang zunehmenden Gebiete leichter möglich sei, als in den ausgezeichneten, umfassenden Handbüchern.

Aus diesen Vorlesungen ist das vorliegende Buch hervorgegangen; wie es in stetem Kontakt mit den Wünschen meiner Hörer entstanden ist, so hoffe ich, dass es die Forderungen erfüllt, die man in erster Linie an eine derartige Darstellung zu erheben hat: Dem Leser in grossen Zügen ein Bild von dem gegenwärtigen Stande der Stoffwechselforschung zu entwerfen, gleichzeitig aber über der Theorie nicht die Zwecke der Praxis zu vernachlässigen, herauszuheben, was aus mühevoller und auf den ersten Blick vielleicht wenig lohnender Laboratoriumsarbeit auch für die Kunst des Arztes an therapeutischem Gewinn erwächst.

Um im Rahmen dieser Aufgabe zu bleiben, habe ich mir mannigfache Beschränkung auferlegen müssen. Wie ich bemüht gewesen bin, mich nicht zu sehr in Theorien zu verlieren, so verlockend es wäre, die eine oder andere fortzuspinnen, und so weite Ausblicke manche für die Zukunft verspricht, so habe ich andererseits geglaubt, auch der Detailforschung keinen zu breiten Raum verstatten zu dürfen, besonders dort nicht, wo noch nicht feststeht, was davon als dauerndes Besitztum unserer Wissenschaft verbleibt.

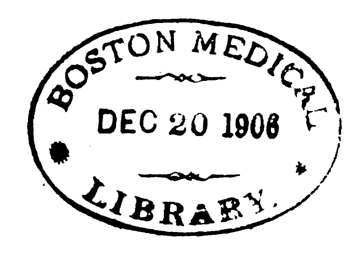
Wer selbsttätig auf dem Gebiete der Stoffwechsellehre fortarbeiten will, dem soll dies Buch eine Einführung sein, die ihm ermöglicht, die grundlegenden Sammelwerke mit Nutzen zu studieren; dem Arzte, der in der Praxis steht, soll es zeigen, ohne dort, wo Kritik und Skepsis angebracht ist, mit derselben zurückzuhalten, eine wie feste Grundlage für eine rationelle Therapie die angeführten Tatsachen darstellen. Tut es dies, dann ist sein Zweck erfüllt.

Berlin, Oktober 1905.

Paul Friedrich Richter.

Inhaltsverzeichnis.

Seite



I. Der normale Stoffwechsel.

1. Kapitel.

Einleitung. Begriff des Stoffwechsels.

Wir verstehen unter „Stoffwechsel" die Umwandlung der in den Körper eingeführten und ihn passierenden oder als Körpersubstanz zum Ansatz gekommenen Nahrungsstoffe; ohne sie ist ein organisches Leben nicht denkbar.

Diese Umwandlung ist eine verschiedene, je nachdem es sich um das Pflanzenreich oder das Tierreich handelt. Die Pflanze hat die Fähigkeit der „Synthese"; aus den einfachen Stoffen, die sie teils aus der Luft teils aus dem Erdboden bezieht und die im wesentlichen aus Kohlensäure, Wasser, einer Anzahl teils von vornherein löslicher, teils erst durch die Pflanze selbst in Lösung gebrachter Mineralsalze bestehen, baut sie komplizierte Verbindungen auf. Der chemische Prozess, der sich dabei abspielt, vollzieht sich so, dass das ursprünglich sehr sauerstoffreiche Nährmaterial zu verhältnismässig sauerstoffarmen Verbindungen wird; es handelt sich also um einen Reduktionsprozess.

In wesentlichem Gegensatz hierzu verläuft der Stoffwechsel im Tierkörper: Die hoch konstituierten Atomkomplexe, die die Pflanze aufgebaut hat, werden in kleinere Moleküle zerlegt, abgebaut und zwar unter Aufnahme von Sauerstoff, also unter Oxydation. Im tierischen Stoffwechsel haben wir es also mit Spaltung und Oxydation zu tun; durch beide Vorgänge entstehen direkt bei dem Austritt aus dem Organismus selbst oder durch nachfolgende weitere Zerlegung wieder die einfachen Substanzen, welche die Pflanze als Nährmaterial benötigt.

So ist der tierische Stoffwechsel ohne den pflanzlichen undenkbar; beide sind Glieder einer und derselben Kette, eines ewigen „Kreislaufes des Stoffes".

Allerdings hat sich herausgestellt, dass dieses gegensätzliche Verhalten im Stoffwechsel zwischen Pflanze und Tier kein so ausschliessliches und prinzipiell verschiedenes ist. Nicht nur in der Pflanze spielen sich, wenngleich an Zahl und Bedeutung weit zurückstehend, neben den synthetischen auch Spaltungs- und Oxydationsprozesse ab. Was uns mehr interessiert, ist der Umstand, dass auch der tierische Organismus, und zwar in weit höherem Grade, als man bis vor kurzum angenommen hat, die Fähigkeit der Synthese zu besitzen scheint. Einige dieser Synthesen sind genauer studiert, und zwar solche, die sich in bestimmten Organen vollziehen. Das bekannteste Beispiel dafür ist die Bildung von Harnstoff in der Leber oder die von Hippursäure in der Niere. Aber die Erfahrungen, die man bezüglich des sogenannten „intermediären" Stoffwechsels gesammelt hat, und von denen in folgendem noch vielfach die Rede sein wird, drängen mit Notwendigkeit zu der Annahme, dass eine Reihe von Synthesen im Tierkörper zustande kommen, von denen wir weder den Ort noch das schliessliche Resultat kennen, da die im Stoffwechsel gebildeten Abbauprodukte, die den Körper verlassen, wahrscheinlich nur der Endakt komplizierter fortwährender Spaltungs- und synthetischer Prozesse sind. Wir kennen bis jetzt eben nur das Ziel, aber nicht die vielfach verschlungenen Wege, auf denen es erreicht wird.

Das Schicksal der in den Stoffwechsel eintretenden Stoffe ist ein verschiedenes: Ein Teil dient zum Wiederersatz von Körpersubstanz, die in Verlust gerät, oder zum Ansatz, d. h. zur Körpervermehrung. Ein anderer Teil verlässt in verändertem oder unverändertem Zustande den Organismus und wird in seinen Se- und Exkreten ausgeschieden.

Auf diese Weise ist der stoffliche Bestand des Körpers einer fortwährenden Verschiebung, einem ständigen Wechsel unterworfen; in dieser Beziehung ist der Name „Stoffwechsel" richtig gewählt.

Aber er erschöpft durchaus nicht die ganzen sich dabei abspielenden Lebensvorgänge. Neben dem Ersatz von Stoff dient der Verbrauch der dem Organismus zu seiner Ernährung

dienenden Substanzen zur Erzeugung von Kraft, die sich als Wärme, als Muskelarbeit und als Elektrizität äussert.

Der erste, der lehrte, dass die chemischen Umsetzungen im Organismus zur Erzeugung von Wärme führten, dass der Zerfall der Nährstoffe unter der Form einer Verbrennung vor sich ginge, war Lavoisier. Aber erst die grösste naturwissenschaftliche Tat des vorigen Jahrhunderts, die Entdeckung des Gesetzes von der Erhaltung der Kraft durch R. Mayer und Helmholz hat diesen Satz zu der Basis der modernen Stoffwechsellehre gemacht; bis dahin sah man die Verbrennung der Nährstoffe wohl als die hauptsächliche, aber durchaus nicht als die einzige Quelle der tierischen Wärme an. Wir wissen heut, dass die lebendige Kraft, ob sie sich nun in Erzeugung von Wärme, oder in Muskelbewegung äussert, ihren Ursprung in der Menge von Energien hat, die dem Körper durch die Nahrung zugeführt werden. Die Form, in der die Kraft zu Tage tritt, wechselt wohl, die Quantität bleibt unveränderlich dieselbe. Der Verbrauch an Stoff bedingt also gleichzeitig eine Entwicklung von Kraft; mit dem Stoffwechsel ist ein Kraftwechsel verbunden.

Die Uebertragung dieser Anschauungen auf die Ernährungslehre, besonders durch Rubner, die Erweiterung der rein stofflichen Betrachtungsweise durch die „energetische" dynamische hat der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels neue Bahnen eröffnet und durch die Bemühungen von F. Müller, v. Noorden und vielen andern auch in der Krankenernährung zu wesentlichen Fortschritten geführt.

Beide Auffassungen, die rein stoffliche und die dynamische, schliessen einander nicht aus, sondern sie müssen sich ergänzen, um allen Vorgängen bei der Zersetzung der Nährstoffe gerecht zu werden. Die stoffliche Betrachtung studiert, soweit dies mit unsern bisherigen Hilfsmitteln möglich ist, den Chemismus in der Zelle, sie fasst vor allem die Umwandlungen ins Auge, die die einzelnen Stoffe im Organismus erfahren und die bei ihrem Austritt aus demselbem kenntlich sind. Sie weist dabei nach, dass für den Stoffersatz die einzelnen Nahrungsmittel durchaus nicht gleichwertig sind und dass die spezifischen, Arbeit leistenden Bestandteile der tierischen Zelle nur durch Eiweiss substituiert

werden können, dass also dem Eiweiss unter allen Nährstoffen eine Sonderstellung zukommt.

Die dynamische Auffassung betrachtet die Nährstoffe unter einem mehr einheitlichen Gesichtspunkte, nämlich unter dem der grössern oder geringern Wärmeentwicklung; sie führt insofern eine feste, kommensurable Grösse ein, und gibt einen nach Zahlen ausdrückbaren Massstab für die im Stoffwechsel nach aussen in die Erscheinung tretenden Energiemengen.

Was bewirkt nun die Zersetzung der eingeführten Nahrungsstoffe?

Nach Liebig war die Ursache der eingeatmete Sauerstoff; die Grösse der Sauerstoffzufuhr sollte für die des Nahrungsverbrauches massgebend sein.

Wir wissen heut, dass diese Annahme nicht zutrifft: Auch in einer Atmosphäre, die viel reicher an Sauerstoff ist, als die atmosphärische Luft, ist die ausgeatmete Kohlensäuremenge nicht grösser als sonst und damit der Beweis geliefert, dass die Zersetzungen im Organismus nicht zugenommen haben. Und ebensowenig wie die Menge des Sauerstoffs, ist auch seine grössere oder geringere Affinität zu den einzelnen Nahrungsstoffen für die Stoffzersetzung massgebend. Wir wissen einerseits, dass Stoffe, die sehr leicht, wenigstens im Reagenzglas, oxydabel sind, den Körper verlassen, ohne bis zu den möglichen Endprodukten der Oxydation verbrannt zu werden, also auf einer Zwischenstufe stehn bleiben, oder überhaupt unverändert, ohne Sauerstoffaufnahme, den Körper passieren.

Andererseits werden Substanzen, die ausserhalb des Körpers zu den schwer oxydablen gehören, wie die Fette, im Organismus völlig bis zu Kohlensäure und Wasser verbrannt.

Die Lösung des Problems der Ursache der Stoffzersetzung setzt zunächst die Beantwortung der Frage voraus, an welchem Orte dieselbe stattfindet.

Auch hierbei hat sich die ursprünglich „humorale" Anschauung von Liebig, wonach Blut und Lymphe die Träger der Oxydationsprozesse sind, nicht festhalten lassen. Weder Blut noch Lymphe besitzen allein für sich oxydierende Eigenschaften, dagegen kommen dieselben den Organen zu, wenn sie vom Blut durchströmt werden. Die Körperflüssigkeiten sind also nur die Transportwege, die den Organen das zu zersetzende Material zuführen:

der Sauerstoff, von dem das arterielle Blut fast bis zu seiner Sättigung erfüllt ist, während das venöse Blut nur einen bedeutenden Mindergehalt davon besitzt, diffundiert aus den Kapillaren in die Gewebe, die sauerstoffarm sind und darum ein reges Sauerstoffbedürfnis haben und wird dort von den einzelnen Zellen absorbiert. Es sind besonders C. Voit und Pflüger gewesen, denen wir wichtige Nachweise dafür verdanken, dass die Umsetzungen in den Geweben selbst respektive in den einzelnen Gewebszellen vor sich gehn.

Zie Zelle verarbeitet nun das ihr zugeführte Material mit Hilfe des ihr eigenartigen Chemismus, der uns allerdings erst in seinen Anfängen bekannt ist. Von dem Grade ihrer Leistungsfähigkeit respektive der Zahl der arbeitenden kleinsten Organismen hängt einerseits die Intensität der Stoffzersetzungen ab; andrerseits kommt aber auch das der Zelle zur Verfügung stehende Stoffmaterial in Frage.

Es ist aber nicht nur das „stoffliche" Moment, welches die Grösse der Zellarbeit bestimmt, sondern, wie dies vor allen Rubner betont hat, der jeweilig wechselnde Bedarf an Kraft, der bei den Lebensäusserungen entwickelt wird. Derselbe hängt von einer Reihe später noch eingehend zu erörternder Umstände, wie Ruhe und Arbeit, Umgebungstemperatur u. dgl. ab, denen sich in vielgestaltiger Weise die Zersetzung des Nahrungsmaterials durch die Zelle anzupassen hat. Erst diese „dynamische" Betrachtungsweise lehrt verstehen, dass der Stoffwechsel auch für das einzelne Individuum durchaus keine starre, unabänderliche, sondern eine variable Grösse darstellt: Nicht nur die Masse des arbeitenden Protoplasmas sondern auch die funktionellen Aenderungen seiner Arbeitsintensität sind für die Grösse des Stoffumsatzes von Bedeutung.

Die Nahrungsstoffe, welche der Zelle zugeführt werden und die in verschiedener und wechselnder Zusammensetzung die Nahrungsmittel bilden, von denen der Mensch bei seiner Ernährung Gebrauch macht, sind nach ihrer chemischen Zusammensetzung folgende:

A) Organische. Dahin gehören:

1. Die stickstoffhaltigen Eiweissstoffe.

α) Tierische und pflanzliche Albumine und Albuminoide.

β) Die sog. Glutinoide (Leim und leimgebende Körper).

b) Anderweitige stickstoffhaltige Substanzen, Extraktivstoffe, von denen namentlich in Gestalt von Amidosäuren in manchen vegetabilischen Nahrungsmitteln nicht unbeträchtliche Mengen enthalten sind.

2. Stickstofffreie Substanzen:

a) Fette,

b) Kohlehydrate,

c) Alkohol,

d) Salze organischer Säuren (von sehr geringer Bedeutung für die Ernährung).

B) Anorganische.

a) Wasser,

b) Salze.

Nach ihrer physiologischen Bedeutung für den Stoffwechsel müssen wir nach den früher erörterten Gesichtspunkten die Nahrungsstoffe folgendermassen gruppieren:

1. Stoffe, welche sowohl dem Stoffersatz dienen als auch Wärme entwickeln, also Kraftquellen darstellen: Repräsentant dieser Kategorie sind nur die Eiweissstoffe; nur sie besitzen die Eigenschaft, in den Bestand der Zelle als lebendiges Zellmaterial aufgenommen zu werden.

2. Stoffe, welche hauptsächlich Kraftquellen darstellen: Fette, Kohlehydrate, Alkohol. Von einem Stoffersatz durch dieselben kann nur insofern die Rede sein, als sie, wenigstens die beiden erstgenannten, zu Depots im Organismus werden, aus denen die Zelle ihr Nährmaterial entnimmt, die sie unverändert ihrem Bestande, aber nur als totes, nicht als lebendiges, arbeitendes Material einfügen kann.

3. Stoffe, welche nur der Erhaltung des Stoffbestandes dienen: Salze und Wasser. Eine Quelle lebendiger Kraft bilden sie nicht, da sie den Organismus durchlaufen, ohne oxydiert zu werden. Dagegen haben wir in jüngster Zeit von den Salzen gelernt, dass sie, wenn sie auch nicht selbst Kraft erzeugen, sie doch die Auslösung von Kräften vermitteln. Sie sind bestimmend für den Ablauf osmotischer Vorgänge im Organismus und damit für die Resorption und die Sekretion.

Die Menge der Kraft, die Energie, welche in den Stoffen, die als Kraftquellen bezeichnet worden sind, enthalten ist, und bei ihrer Verbrennung im Körper bis zu den Produkten, als welche sie den Organismus verlassen, frei wird, lässt sich direkt bestimmen, und zwar in Form der dabei erzeugten Wärme. Als Mass dafür dient die sogenannte Kalorie. Wir unterscheiden die sogenannte grosse und die kleine Kalorie. Unter der ersteren (K) verstehen wir diejenige Wärmemenge, welche notwendig ist, um 1 kg Wasser von 0° auf 1° C zu erwärmen, unter der letzteren (k) die für die Erwärmung von 1 g Wasser um den gleichen Temperaturunterschied nötige Wärmemenge. Im Stoffwechsel rechnen wir fast ausschliesslich mit den grossen Kalorien.

Es ist nun festgestellt (Rubner), dass die Nahrungsstoffe dieselbe Wärmemenge liefern, ob sie den Organismus selbst, oder ob sie ausserhalb desselben in sogenannten Kalorimetern zu den gleichen Endprodukten verbrannt werden. Die Beschreibung derartiger, für exakte Stoffwechselversuche heut unentbehrlicher Apparate wird an anderer Stelle gegeben werden.

Verhältnismässig einfach ist die Bestimmung der Verbrennungswärme für Fette und Kohlehydrate; dieselben zerfallen im Kalorimeter wie im Organismus zu Kohlensäure und Wasser.

Etwas schwieriger liegen die Dinge bei der Verbrennung von Eiweiss. Eiweiss zerfällt im Körper nur unvollkommen in einen N-haltigen Teil, der mit dem Harn abgeht und einen an Quantität allerdings geringeren, der als Kot ausgeschieden wird. Den direkt im Kalorimeter ermittelten Wert kann man für den Organismus nicht zugrunde legen, weil in ersterem das Eiweiss bis in seine Endprodukte (Stickgas, Kohlensäure und Wasser) oxydiert wird.

Man kann aber den Energiegehalt der mit Harn und Kot erfolgenden Ausgabe an Produkten der Eiweisszersetzung direkt ermitteln. Zieht man diesen Wert von dem im Kalorimeter ermittelten für die Gesamtverbrennungswärme des Eiweisses ab, so erhält man den bei der Verbrennung wirklich dem Organismus zugute kommenden resp. Kraft entwickelnden (physiologischer Nutzeffekt nach Rubner). Nach Stohmann, Rubner u. a. kann die Differenz zwischen der Verbrennungswärme für Eiweiss ausserhalb und im Organismus 22—28 % betragen.

Mit den auf diese Weise ermittelten Korrekturen stellen sich

die Brennwerte der Nahrungsmittel im Organismus also folgendermassen[1])

für 1 g Eiweiss . . 4,1 Kalorien (Mittelwert des physiologischen Nutzeffektes),
„ 1 „ Fett . . . 9,3 „
„ 1 „ Kohlehydrat 4,1 „
„ 1 „ Alkohol . . 7 „

Wir können den Nahrungsverbrauch mit Hilfe dieser Werte durch eine einfache Rechnung ausdrücken. Statt zu sagen: das betreffende Individuum hat innerhalb eines Tages 100 g Eiweiss, 100 g Fett und 400 g Kohlehydrate zersetzt, würde sich, nach der Wärmeentwicklung berechnet, die Prüfung folgendermassen stellen:

	100 g Eiweiss . .	= 100 × 4,1 =	410 Kalorien,
Verbrauch =	100 „ Fett . . .	= 100 × 9,3 =	930 „
	400 „ Kohlehydrate	= 400 × 4,1 =	1640 „
		Sa. =	2980 Kalorien.

Wir wissen weiterhin durch Rubner, dass die einzelnen organischen Nahrungsstoffe bis zu einem gewissen Grade einander ersetzen können und zwar nach dem Gesetze der Isodynamie: Die Nahrungsstoffe vertreten sich nach Massgabe der von ihnen entwickelten Spannkräfte, bezw. Wärmemengen. Es sind also isodynam 9,3 g Kohlehydrate und 4,1 g Fette, d. h. für 1 g Fett können etwa 2,3 g Kohlehydrate gleichwertig in der Ernährung verwandt werden. Diese Tatsache lehrt aufs neue, wie wesentlich der Bedarf an Kraft für die dem Organismus notwendige Nahrungsmenge ist; aber sie zeigt auch andererseits die Grenzen der dynamischen Auffassungsweise. Denn für das Eiweiss gilt, wie später auch ausführlich erörtert werden soll, das Gesetz der Isodynamie nicht; ein Teil des Eiweisses in der Nahrung kann durch keinen anderen Stoff vertreten werden. Für die Erhaltung des stofflichen Bestandes im Körper ist eben das Eiweiss durch kein anderes Material zu ersetzen, weil das Leben der Zelle und ihre chemische Tätigkeit unter einem bestimmten Eiweissgehalte nicht denkbar ist.

1) Es sind dies die sogenannten Rohkalorien; berücksichtigt man, dass auch von Fetten und Kohlehydraten ein Teil unresorbiert abgeht und dem Körper nicht zu Gute kommt, so stellt sich der wirkliche Brennwert, die „Reinkalorie etwas niedriger.

Mit Hilfe des Energiewertes der einzelnen Nahrungsmittel lässt sich der Kräfteverbrauch, der Kraftwechsel des Individuums berechnen. Es deckt sich, sowohl in Tierversuchen, als am Menschen, der für die Zeiten der Ruhe berechnete Wert fast völlig mit der direkt in Kalorimetern bestimmten Wärmeproduktion.

Die Berechnung der Nahrung nach ihrem Wärmewert, also nach Kalorien, ist die Grundlage der modernen Diätetik für den Gesunden wie den Kranken geworden. Dabei haben sich folgende Gesetze ergeben:

1. Das Kalorienbedürfnis der Menschen ist ein verschiedenes, je nach der geleisteten Arbeit. Nimmt man als Einheit das Kilo Körpergewicht an (von den Eiwänden dagegen wird später die Rede sein), so benötigt nach v. Noorden der Erwachsene:

In der Ruhe eine Nahrung von	30—34	Kalorien	pro	Kilo.
Bei leichter Beschäftigung . .	34—40	„	„	„
Bei mittlerer Arbeit	40—45	„	„	„
Bei starker Arbeit	45—60	„	„	„

2. Bei Kaloriengleichgewicht, d. h. bei einer Kost, deren Energiegehalt dem Bedürfnis entspricht, erhält sich der Gesunde auf seinem Bestande, vorausgesetzt allerdings, dass die stoffliche Mischung der Nahrung richtig gewählt ist und vor allem nicht etwa ein Eiweissdefizit enthält.

3. Ist die Kalorienzufuhr grösser als der Bedarf, so wächst der Körper an Masse und zwar ist es im wesentlichen das Fett, welches den vermehrten Ansatz bildet.

4. Ist dagegen die Kalorienzufuhr kleiner als der Bedarf an Spannkräften, so wird der Körper von seinem eigenen Bestande brennbares Material hergeben, an Masse abnehmen. Auch hier ist es vorzüglich das Fett, das die Kosten der Differenz bestreitet.

Es ist ohne weiteres zuzugeben, das auch für die Ernährung von Kranken die Berechnung der Nahrung nach ihrem Wärmewerte wertvolle Ergebnisse gezeitigt hat. Indessen muss nicht nur gewissen Uebertreibungen und Ausartungen der Kalorienlehre gerade inbezug auf die Diätetik entgegengetreten und präzisiert werden, welches die Grenzen ihrer Anwendung sind, sondern es dürfen auch prinzipielle Bedenken nicht verschwiegen werden, die einer zu einseitigen Uebertragung derselben auf die Ernährung im Wege stehen.

Darüber ist folgendes zu bemerken:

1. Die Berechnung der Nahrung nach Kalorien kann nur der dynamischen Auffassung des Stoffwechsels gerecht werden. Sie bringt dagegen die stofflichen Wirkungen gewisser Nahrungsmittel nicht zur Geltung. Grade auf diesen beruht aber die bereits kurz beleuchtete Eigenart des Eiweisses, die es trotz seines verhältnismässig geringen kalorischen Wertes zu dem wertvollsten Nahrungsmittel macht und es ausserhalb des „isodynamischen" Gesetzes stellt. Ebenso bleiben die überhaupt Spannkräfte nicht entwickelnden Stoffe, wie das Wasser und die Salze, ohne die eine Ernährung des tierischen Organismus nicht durchführbar ist, in ihrer Bedeutung bei dieser Art der Nahrungsberechnung ganz unberücksichtigt.

2. Die Berechnung der Nahrung nach Kalorien liefert, wie dies aus den oben entwickelten Gesetzen hervorgeht, wesentliche Gesichtspunkte nur in quantitativer Richtung. Sie gibt Aufschlüsse darüber, ob Vermehrung oder Verminderung des Stoffbestandes einer unzweckmässig zusammengesetzten Nahrung oder anderweitigen Ursachen ihre Entstehung verdankt. Sie sagt dagegen nichts aus über qualitative Aenderungen in Stoffbestand und Stoffumsatz. Nur wissen wir, dass solche durch Verschiedenheiten in der Ernährung zu erzielen sind, ohne dass dabei die einzelnen Nahrungsstoffe nur nach dem Grade ihres kalorischen Wertes, also nur nach dem Gesetze der Isodynamie ihre Wirksamkeit entfalten.

3. Die Berechnung der Nahrung und des Stoffumsatzes nach Kalorien ist überhaupt nicht imstande, alle, wenngleich die meisten Vorgänge in der Stoffwechselphysiologie und -Pathologie zu erklären. Sie gibt nur die Summe der nach aussen in die Erscheinung tretenden Kräfte an, aber durchaus nicht diejenigen, die im Innern des Organismus, im sog. „intermediären" Stoffwechsel selbst frei werden und die in verschiedener Zusammensetzung erst diese Summe bilden. Sie hat zur notwendigen Voraussetzung, dass alle dem Zerfall unterliegenden Stoffe auch wirklich direkt bis zu ihren Endprodukten abgebaut werden. Nun sprechen aber eine Reihe von Tatsachen im normalen wie namentlich im pathologisch gestörten Stoffwechsel dafür, dass dies durchaus nicht der Fall ist, dass vielmehr im Organismus fortwährend Spaltungen und

Synthesen stattfinden, bis das schliessliche Endresultat, wie es sich durch die in den Se- und Exkreten ausgeschiedenen Stoffe dokumentiert, erreicht ist. Die lebende Zelle vollzieht die Umsetzungen in einer viel komplizierteren Weise, als dies im Reagensglas statt hat. Naturgemäss kann die dabei freiwerdende Energiemenge auch eine viel grössere sein, als diese bei direkter Verbrennung durch Rechnung gefunden wird. Nur unter diesen Gesichtspunkten erklären sich eine Reihe von Beobachtungen, in denen der Körper bei einer Nahrung, deren Brennwert nach der gültigen Ansicht ein viel zu geringer ist, dennoch seinen Stoffbestand wahrt. Sie sind nicht imstande, die Kalorienlehre und die unter ihrer Herrschaft aufgestellten Erklärungsgesetze zu erschüttern, aber sie lehren die Grenzen einer zu automatischen Auffassung deutlich erkennen.

4. Die Berechnung der Nahrung nach Kalorien lässt endlich einen Gesichtspunkt ausser acht — und dies teilen die mehr dynamische und die mehr chemische Betrachtungsweise miteinander — den neuerdings besonders in den Vordergrund gerückt zu haben das Verdienst von Bältz ist.

Es kommt bei einer Ernährungsweise nicht nur darauf an, wieviel Spannkräfte sie dem Organismus zuführt, sondern was das Individuum bei ihr leistet; neben die bisher gebräuchlichen Arten der Prüfung des Einflusses einer Ernährungsweise auf den Stoffwechsel müssten entsprechend der Erweiterung, die die Diagnostik auf den verschiedensten Gebieten durch die Feststellung der Funktionsfähigkeit einer Reihe von Organen gemacht hat, auch solche treten, die die Leistungsfähigkeit und Leistungsgrenze des Gesamtorganismus ins Auge fassen, die also auch der Stoffwechsellehre eine funktionelle Methodik anbahnen. Leider fehlt es bisher noch an einer Untersuchungsweise, die auch diese Ansprüche erfüllt und die vor allem auch den individuellen Verschiedenheiten wie der Zersetzungsenergie des Protoplasmas gerechter wird, als es bisher der Fall ist, wo nur die groben Veränderungen ins Auge gefasst werden.

Es erscheint nötig, derartige Bedenken wenigstens anzudeuten, um einer Ueberschätzung bei aller Anerkennung des in der Stoffwechsellehre bereits erreichten vorzubeugen. So sicher es ist, dass Mass und Zahl wie überall auch hier die Grundlagen eines exakten Wissens abgeben, so hat doch grade die Ernährung mit

„Imponderabilien“ zu rechnen, die sich in ein mathematisches Kalkül nicht immer fügen lassen. Mehr als einmal werden wir in den folgenden Darlegungen Tatsachen zu registrieren haben, die dafür sprechen, und nichts würde die gedeihliche Weiterentwicklung der Stoffwechselpathologie, auch auf neuern, als den bisher vorgezeichneten Bahnen mehr hemmen, als wenn hier für den Forscher (mit einer kleinen Variante) die Worte des Mephistopheles gelten würden:

„Was Ihr nicht rechnet, glaubt Ihr sei nicht wahr.
Was Ihr nicht wägt, hat für Euch kein Gewicht.
Was Ihr nicht zählt, das glaubt Ihr gelte nicht.“

II. Kapitel.

Die einzelnen Nahrungsstoffe und ihre Verarbeitung im Stoffwechsel.

A. Das Eiweiss.

I. Das Gesamteiweiss.

a) Die Verdauung und Resorption des Eiweisses.[1])

Wir betrachten zunächst das Eiweiss auf seinem Wege durch den Organismus und die Veränderungen, die es dabei erfährt.

Der Magensaft bildet aus den gelösten Eiweissstoffen wahrscheinlich zunächst Acidalbumin (Syntonin); (von manchen Autoren wie E. Zuntz wird dies allerdings bestritten;) unter Hydratation erfolgt dann eine weitere successive Spaltung zunächst in die Albumosen, die in ihrem chemischen Verhalten den Eiweisskörpern noch nahe stehen, aber leichter löslich sind, weiterhin in die noch löslicheren Peptone und endlich in andere Körper, von denen ein Teil keine Biuretraktion gibt.

Aber die peptische Verdauung liefert nicht nur, wie man früher annahm, diese ersten Umwandlungsprodukte noch proteinhaltiger Natur; sie bleibt bei ihnen nicht stehen. Zahlreiche neuere Arbeiten (Salaskin, Lawrow, Langstein, Emerson, Zuntz u. a.) haben uns die Bildung kristallinischer Produkte kennen gelehrt; insbesondere sind Lysin, Leucin, Tyrosin und zahlreiche andere Spaltungsprodukte nachgewiesen worden, d. h. die peptische Verdauung wirkt namentlich bei längerer Einwirkung genau wie die Hydrolyse durch Säuren.

---

1) Die ausführliche neuere Literatur s. bei Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1905.

Noch rascher und intensiver in bezug auf die eiweissspaltende Kraft als das Pepsin wirkt das tryptische Ferment des Pankreassaftes.

Im Dünndarm nahm man bis vor kurzem auf Grund der Arbeiten von Hofmeister, Neumeister, Salvioli u. a. an, dass die Albumosen und Peptone, die durch Magensaft und Pankreassekret gebildet waren, wieder in Eiweiss zurückverwandelt würden. Wenigstens wurde in dieser Weise das Verschwinden der Peptone bei Berührung mit der Darmwand gedeutet. Aber in der Darmschleimhaut findet eine Synthese zu Eiweiss nicht statt (Embden und Knoop). Andrerseits sind von Cohnstein, Kutscher, Seemann, Löwi und Abderhalden im Dünndarm Spaltprodukte gefunden worden, die über die Bildung von Pepton hinausgehen, wie Leucin, Tyrosin, Lysin, Arginin etc. Und zwar erfolgt diese Spaltung nach Cohnstein durch ein besonderes von der Darmschleimhaut geliefertes Ferment, das nur auf die Peptone und einen Teil der Albumosen, nicht aber auf die genuinen Eiweisskörper wirkt.

In welcher Weise wird nun das Eiweiss resorbiert?

Eine Aufnahme in Form von Pepton ist höchstens für ganz kleine Mengen zulässig. Einmal wegen seiner Giftigkeit und dann weil auch bei Darreichung grosser Mengen Pepton per os im Blute nichts davon nachzuweisen ist.

Gegen die Aufnahme von nativem Eiweiss wenigstens in grösseren Mengen spricht

1. dass man nach intravenösen Injektionen immer nur verhältnismässig kleine Mengen der betreffenden Eiweisskörper im Harn findet (Munk und Lewandowski),

2. dass, wenn native Eiweisskörper in das Blut gebracht werden, jedesmal mehr Stickstoff im Urin erscheint, als eingeführt war. Es findet also ein „toxogener“ Eiweisszerfall vom Körper aus statt.

Vielleicht geben die neuerdings von Ascoli und Vigrani veröffentlichten Untersuchungen einen Fingerzeig zur Entscheidung der Frage. Diese Autoren benutzten den „biologischen Nachweis“, die Fällung der Präzipitine, um die Natur der Eiweisskörper in Blut und Lymphe jenseits des Darmkanals festzustellen. Sie glaubten nachgewiesen zu haben, dass genuine Eiweisskörper der

Nahrung in der Beibehaltung wenigstens eines Teiles ihrer biologischen Merkmale, also unverändert, jedenfalls ohne vorherige Zerlegung in kristallinische Abbauprodukte die Darmschleimhaut passieren und in Lymphe und Blut übergehen. Nach andern Autoren sind allerdings in der Blutbahn keine unveränderten Eiweisskörper mittels der biologischen Reaktion nachzuweisen; vielmehr ist erst die Verdauung dazu nötig, um die Assimilationsfähigkeit des körperfremden Nahrungseiweisses zu bewirken.

Jedenfalls ist auf Grund der vorliegenden Befunde die Annahme gerechtfertigt, dass die im Dünndarm gefundenen Spaltprodukte keine unnützen „Abfallstoffe“, sondern Bausteine sind, die zum Wiederaufbau des Körpereiweisses dienen, und dass sie in dieser Form resorbiert werden.

Allerdings sind bis jetzt diese Produkte in der Darmwand und im Blut noch nicht aufgefunden worden oder wenigstens ist es bisher nur ganz vereinzelt gelungen, in dem Blute einer bestimmten Tierart (bei Kephalopoden) kristallinische Eiweisskörper nachzuweisen (Cohnheim). Indessen ist es, wenn sie trotz ihrer Anwesenheit im Darminhalt, im abfliessenden Blut vermisst werden, immerhin möglich, dass die rasche Abfuhr den chemischen Nachweis kleinster Quantitäten ausschliesst, zumal für solche unsere Methoden nicht fein genug sind. Um wie kleine Quantitäten es sich dabei bestenfalls handelt, lehrt eine einfache Rechnung (cfr. v. Bergmann und Langstein[1]): Wenige Hundertstel Prozent von Aminosäuren im Pfortaderblut würden genügen, um den gesamten für den Eiweissstoffwechsel notwendigen Transport zu bewerkstelligen. Negativen Resultaten ist also jedenfalls kein hoher Beweiswert gegen die entwickelten Anschauungen beizumessen.

Dass das Eiweiss in Form seiner Spaltprodukte resorbiert werden kann, ist jedenfalls dadurch erwiesen, dass es O. Löwi gelang, durch Verfütterung derselben ohne sonstige Eiweissnahrung beim Tier Eiweissgleichgewicht zu erzielen. Dabei darf freilich nicht übersehen werden, dass diese Endprodukte der peptischen Verdauung durchaus nicht in gleicher Weise imstande sind, den Eiweissbestand des Körpers zu erhalten als das Eiweiss selbst; man benötigt dazu unverhältnismässig viel grösserer Mengen des

1) Beiträge zur chemischen Phys. u. Pathologie. 1904. Bd. VI.

verdauten Präparats als von gewöhnlicher Eiweissnahrung. (Lesser.)

Nachdem wir somit die Schicksale des Eiweisses bis zu seiner Resorption kurz besprochen haben, wenden wir uns nunmehr zu seiner Verabeitung im Stoffwechsel und betrachten:

b) Die Zersetzung des Eiweisses.

Einen grossen Teil der Kenntnis der hierbei obwaltenden Gesetze verdanken wir der unermüdlichen Arbeit C. Voits und seiner Schüler. Allerdings haben manche seiner Anschauungen eine wesentliche Modifikation erfahren müssen.

Wir stellen die nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse geltenden wichtigsten Lehren über den Umsatz des Eiweisses an die Spitze.

1. Der Eiweissumsatz ist abhängig von der Eiweisszufuhr.

Je mehr Eiweiss in der Nahrung zugeführt wird, um so mehr Eiweiss wird auch vom Körper zersetzt. Allmählich adaptiert sich die Eiweisszersetzung derart der Einfuhr, dass beide gleich sind; der Organismus ist dann im Eiweissgleichgewicht; er gibt weder Eiweiss ab, noch setzt er Eiweiss an.

2. Der Eiweissumsatz ist neben der Einfuhr von Eiweiss auch abhängig von der Einfuhr stickstofflosen Materials, der Fette und Kohlehydrate, der sogenannten Sparmittel für Eiweiss. Beide sind imstande, Eiweiss zu sparen, d. h. es aus der Zersetzung zurückzudrängen, allerdings, wie wir sehen werden, quantitativ nicht in gleichem Masse.

3. Der Eiweissumsatz ist aber nicht nur bedingt durch die Nahrung, er ist auch abhängig von dem Zustande des Organismus, und zwar zunächst von seinem Bestande an Eiweiss. Je grösser der Eiweissvorrat im Körper, um so grösser ist auch zunächst die Eiweisszersetzung; je geringer der Eiweissgehalt des Organismus, um so geringerer Menge Nahrungseiweiss bedarf es, um den Körper in das Eiweissgleichgewicht zu setzen.

Neben dem Eiweissvorrat kommt der Fettvorrat, den der Körper besitzt, in Betracht: Je grösser der Fettbestand, mit um so geringeren Eiweissmengen ist Gleichgewicht zu erzielen.

4. Infolge der grossen Adaptionsfähigkeit des Organismus an

die Eiweisszersetzung kann Eiweissgleichgewicht mit verschiedenen Mengen von Nahrungseiweiss, grösseren und kleineren erzielt werden.

Wie haben wir uns nun die Eiweisszersetzung im Organismus vorzustellen?

1. Geschieht die Zersetzung des in die Körpersäfte gelangten Eiweisses direkt oder muss es erst in den Zellbestand der Organe des Körpers aufgenommen, organisiert werden?

Die erste Ansicht wird von Voit vertreten. Nach ihm wird in der Hauptsache das in den Säften zirkulierende Eiweiss abgebaut; nur ein geringer Teil wird zum Aufbau und zur Erneuerung des in den Organen jeweils abschmelzenden Eiweisses verwandt, stellt also gleichsam das stabile Element gegenüber dem labilen, fluktuierenden Anteile dar, der, sofort in Angriff genommen, in wenigen Stunden in Se- und Exkreten erscheint. Voit begründet seine Anschauung hauptsächlich mit der Abhängigkeit des Eiweissumsatzes vom Nahrungseiweiss und zweitens mit der Schnelligkeit, mit der sich der Abbau des Eiweissmoleküls vollzieht. Beides wäre schwer verständlich, wenn erst das Eiweiss in den Organen aufgespeichert resp. in ihren Bestand überführt werden müsste. Demgegenüber lässt Pflüger einen Unterschied zwischen „Zirkulations“ und „Organeiweiss“ nicht gelten; nach ihm muss alles Eiweiss erst über den Weg der Organisation als lebendiges, den Zellen inkorporiertes Material, seine weitere Zerlegung vollziehen.

2. Wie resp. über welche chemische Produkte verläuft der Eiweissabbau?

Wenn wir auch über die bei der Eiweisszersetzung auftretenden Endprodukte gut orientiert sind, so hat das Studium der Zwischenglieder, des sogenannten intermediären Stoffwechsels erst in der jüngsten Zeit Bedeutung erlangt und nötigt uns, manche unserer bisherigen Ansichten einer Revision zu unterziehen.

Wie besonders Gruber, Umber u. a. betonen, sprechen eine Reihe von Tatsachen dafür, dass das Eiweissmolekül nicht immer und sofort in seine Endprodukte zerlegt wird, sondern, dass es einer partiellen Zersetzung anheimfällt, dass der Rest noch zu weiteren Spaltungen oder auch Synthesen verwandt wird.

a) Einen Einblick in diesen stufenweisen Abbau der stickstoffhaltigen Produkte des Eiweissmoleküls gewährt uns die

Erforschung der Vorgänge, welche sich beim Zugrundegehen von Organen und Zellen abspielen, und die wir nach dem Vorgange von Salkowski als „Autodigestion" oder nach M. Jacoby als „Autolyse" bezeichnen. Wir wissen, dass sich dieser Vorgang als eine Fermentwirkung vollzieht, und dass dabei die Eiweisskörper in tryptische Spaltungsprodukte zerlegt werden. Die Zahl dieser in den einzelnen Organen zu findenden Substanzen ist eine grosse, vor allem Leucin, Tyrosin, Glykokoll, Ammoniak u. a. Allerdings wäre noch zu beweisen, dass es sich bei diesen Prozessen nicht nur um ein postmortales Geschehnis, um eine Art „Totengräberarbeit" (Hofmeister) im Organismus handelt, sondern dass in ähnlicher Weise auch der Abbau des lebenden Eiweissmoleküls erfolgt. Manches spricht für das letztere; so der Befund autolytischer Produkte in frischen Exsudaten (Umber), in denen die bei dem intermediären Eiweisszerfall entstehenden Stoffe, wie in einem Reservoir intra vitam aufgefangen und infolge der langsamen Resorption gleichsam aufgestapelt wären.

Immerhin kann gegen eine völlige Identifizierung der „autolytischen" und des bei der Eiweisszersetzung im lebenden Organismus vor sich gehenden chemischen Prozesses geltend gemacht werden, dass die Hauptspaltungsprodukte des ersteren, das Leucin und das Tyrosin im normalen Organismus bis jetzt weder im Harn, noch im Blut gefunden worden sind.

b) Neben den stickstoffhaltigen Abbauprodukten wird das Eiweiss bei seiner Zersetzung noch in einen stickstofflosen Anteil gespalten, der der Gruppe der Kohlehydrate angehört und mit dem wir uns später noch näher zu beschäftigen haben. Sowohl Erfahrungen der Physiologie als vor allem der Pathologie (bei Diabetes mellitus) weisen mit Notwendigkeit auf die Tatsache einer Zuckerbildung aus Eiweiss hin und lehren ebenfalls, wie wir noch sehen werden, dass die abgespaltenen stickstoffhaltigen Gruppen wieder zu weiterer Synthese resp. Oxydation benutzt werden.

Die Kenntnis dieser Tatsachen lässt die bisherige Berechnung der Grösse des Eiweissumsatzes als eine doch nicht unter allen Umständen giltige erscheinen. Wir sind gewöhnt, in der Menge des dem Eiweiss entstammenden Stickstoff, der in Harn und Faeces erscheint, einen Massstab für den Grad der Eiweisszersetzung zu sehen. Eiweiss enthält 16% Stickstoff; es

wäre also die Zahl für den N mit $\frac{100}{16} = 6,25$ zu multiplizieren, um die in Zerfall geratene Menge Eiweiss zu erhalten. Aber diese Art der Berechnung gibt uns nur die Summe des in seine End-produkte abgebauten Eiweisses an, sie sagt uns nichts Quantitatives aus über die aus seinen Zwischenstufen durch Abbau und Aufbau fortwährend entstehenden Mengen, so dass die Zahl der wirklich in den Stoffwechsel eintretenden Eiweissmoleküle eine viel grössere sein kann, als aus dieser Berechnungsweise hervorgeht.

3. Wo findet die Eiweisszersetzung statt?

Der Ort der Eiweisszersetzung ist die lebende Zelle. Die Vorgänge bei der Autolyse lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass die Ursache ein von den Zellen geliefertes Ferment ist. Die Annahme einer fermentativen Tätigkeit der lebenden Zelle, wenn sie vorläufig auch erst durch Prozesse erschlossen ist, die nach dem Tode derselben stattfinden, erklärt am besten, wie wir noch sehen werden, auch den unter gewissen Umständen, wie Rekonvaleszenz u. dergl., von dem gewöhnlichen Verhalten abweichenden Gang der Eiweisszersetzung.

Der Eiweissumsatz kann nun für den Organismus, je nach seiner Grösse, führen

I. zum Eiweissgleichgewicht,
II. zum Eiweissansatz,
III. zum Eiweissverlust.

I. Das Eiweissgleichgewicht. Das Eiweissgleichgewicht kann, wie erwähnt, mit den verschiedensten Mengen von Eiweiss erreicht werden. Wir betrachten zunächst die grösstmögliche Eiweisszufuhr. Theoretisch erscheint das Zersetzungsvermögen der Zellen für Eiweiss unbeschränkt, ist also eine obere Grenze nicht abzustecken. Praktisch ist dieselbe gegeben durch die Aufnahmefähigkeit des Magens und die Resorptionsfähigkeit des Darms. Ueberdies hat ein näheres Eingehen auf die vorliegenden Bestimmungen wenig Wert, da, wenigstens beim Menschen, eine dauernde Ernährung mit Eiweiss allein nicht möglich ist. In einzelnen für kurze Zeit angestellten Experimenten, denen allerdings der Stempel des Gewaltexperiments aufgedrückt ist, wurden bis 300 g pro Tag zersetzt; jedoch wurde in allen diesen Versuchen noch Fett der Kost beigegeben.

Dagegen ist es für die Zwecke der Praxis wichtig, diejenigen Eiweissmengen zu kennen, mit denen der gesunde Mensch im Eiweissgleichgewicht sich erhält und die der Kulturmensch gewissermassen instinktiv als Nahrung zu sich nimmt.

Lange Zeit hat die Forderung von C. Voit zu Recht bestanden, wonach der gesunde, körperliche Arbeit verrichtende Mensch mit einem mittleren Körpergewicht von etwa 70 kg 118 g Eiweiss benötigt, um auf seinem Eiweissbestande zu bleiben, das wäre, ca. 10 % des Eiweisses für den Verlust durch die Faeces in Abzug gebracht, ca. 1,5 g Eiweiss pro Kilogramm Körpergewicht.

Allerdings sind sehr bald gegen diese Voitsche Forderung Einwände erhoben worden, und zwar stützen sich dieselben sowohl auf Untersuchungen von ganzen Volksklassen und Rassen als auch, weniger beweiskräftig, an einzelnen Individuen.

Um mit ersteren zu beginnen, so lehren die Beobachtungen von Scheube und besonders von Bälz in Japan, dass dort die Nahrung der arbeitenden Volksklassen etwa 30 % hinter dem von Voit geforderten Kostmass zurückbleibt und dass auch in der Ernährung der besseren Stände das Eiweiss durchaus nicht die quantitative Stellung einnimmt wie in Europa. Aber auch hier wird das Voitsche Kostmass durchaus nicht immer erreicht; bei den Zittauer Handwebern z. B. fand Rechenberg eine durchschnittliche Aufnahme von nur 65 g pro Tag.

An einzelnen Individuen sind genauere, den Eiweissstoffwechsel berücksichtigende Versuche ältern Datums von Hirschfeld, Kumagawa, Klemperer, Peschel, Breisacher, C. Voit, neueren von Albu, Siven, Caspari, Rumpf, Schumann, Neumann u. a. angestellt. Mit Ausnahme des Breisacherschen und vor allem des Neumannschen, der durch die Länge der Untersuchungszeit besonders wertwoll ist, erstrecken sie sich allerdings nur auf den kurzen Zeitraum weniger Tage.

Es geht aus ihnen mit Uebereinstimmung hervor, dass Eiweissgleichgewicht erzielt werden konnte mit einer verhältnismässig eiweissarmen Nahrung, die bei einzelnen Versuchspersonen nicht mehr als den dritten Teil der von Voit verlangten Menge, d. i. also nur 0,5 g pro Körperkilogramm, betrug. Dabei schwankten

die gefundenen Werte sowohl für das einzelne Individuum, als auch für dasselbe Individuum zu verschiedenen Zeiten.

Die Versuche gleichen sich des weiteren darin, dass die eiweissarme Ernährungsweise nur möglich wurde resp. nur dann mit der Erhaltung des Eiweissbestandes verbunden war, wenn gleichzeitig die Kalorienzufuhr eine sehr reichliche war, wenn Fette und Kohlehydrate in einer den gewöhnlichen Bedarf übersteigenden Menge gereicht wurden und auf diese Weise von der „eiweisssparenden" Wirkung, welche die stickstofflosen Nahrungsträger entfalten, ein ausgiebiger Gebrauch geschah.

Will man aus den Versuchen einen Schluss ziehen, so kann es nur der sein, dass für kurze Zeit der Organismus seinen Eiweissbestand auch mit Mengen behaupten kann, die weniger als 1,5 g pro kg Körpergewicht betragen.

Darüber aber hinauszugehen und daraus etwa eine Verallgemeinerung für die Ernährungslehre abzuleiten, erscheint nicht gerechtfertigt. Erwiesen ist nur, dass für wenige Tage eine geringe Eiweisszufuhr dem Organismus keinen Schaden bringt, dass er, soweit man dies aus der Bilanz eines Stoffwechselversuches schliessen kann, an Eiweiss nicht verarmt. Aber damit ist nicht erwiesen, ob erstens dasselbe auch für längere Zeiträume gilt, und zweitens, ob selbst, trotzdem im Stoffwechselversuch sich Eiweisszufuhr und -Ausfuhr die Wage halten, nicht dennoch schwere Schädigungen der Organe mit einer lange fortgesetzten eiweissarmen Diät verknüpft sind. Wenigstens nach den Ergebnissen des Tierversuches lässt sich diese Vermutung nicht ganz von der Hand weisen; hier fand Rosenheim trotz konstatierten Stickstoffgleichgewichts Verfettungen lebenswichtiger Organe.

Eine Verallgemeinerung gestatten die an einzelnen Individuen gewonnenen Resultate auch aus dem Grunde nicht, weil wenigstens ein Teil unter ihnen unter Bedingungen stand, die nicht als normal gelten dürfen. In manchen der Fälle handelte es sich um ein geringes Körpergewicht; so betrug dasselbe in dem Falle von Albu nur 37, bei Kumagawa 48 kg. Dass bei einem dürftigen Körperzustand die Eiweisszersetzung eine kleinere ist, erklärt sich aus den angeführten Gesetzen des Eiweissstoffwechsels; damit hängt wohl auch der geringe Eiweissbedarf mancher Rassen

zusammen. In einzelnen der erwähnten Versuche wieder betraf die Prüfung Personen, die längere Zeit an einen niedrigen Eiweisskonsum gewöhnt waren, die eine eiweissarme, vegetarische Kost zu sich nahmen und schon darum nicht als Typen aufgestellt werden können.

Die Voitsche Zahl für Eiweiss ist, wie wir heute wissen, durchaus nicht als das Eiweissoptimum aufzufassen, oder auch nur als eine Durchschnittszahl, die ständig und unter allen Umständen erreicht werden muss. Andrerseits hat es keinen praktischen Sinn, nach einem Eiweissminimum für die Behauptung des Eiweissgleichgewichts zu suchen; dasselbe liegt für jedes Individuum verschieden und kann wohl für kurze Zeit als Ausnahme ertragen werden, durchaus aber nicht die Regel in der Ernährung bilden.

Wir haben bis jetzt das Eiweissgleichgewicht nur vom Gesichtspunkt der Eiweisszufuhr aus betrachtet; daneben sind aber auch die stickstofffreien Nahrungsmittel, die Kohlehydrate und Fette darauf von Einfluss.

Wir sahen bereits in den mitgeteilten Versuchen, dass mit kleineren Mengen Eiweiss Gleichgewicht erzielt wurde, wenn in grösserem Umfange Kohlehydrate und Fette der Eiweisskost zugelegt wurden. Beide sind imstande, die Eiweisszersetzung auf einen niedrigeren Punkt einzustellen, es sind sogenannte Sparmittel für Eiweiss. Allerdings bezüglich der Quantitäten Eiweiss, die sie sparen, nicht in demselben Masse: Die Kohlehydrate sind den Fetten überlegen, wie neben Tierversuchen durch Voit, durch ältere Versuche am Menschen von Kayser, durch neuere von Tallquist festgestellt ist.

Ersetzte Kayser sämtliche Kohlehydrate der Nahrung durch Fettmengen von demselben Wärmewerte, so wurde mehr Stickstoff als vorher ausgeschieden. Und Tallquist zeigte, dass ein Unterschied in bezug auf die Eiweisszersetzung auch zu Tage trat, wenn nicht in dieser brüsken Weise der Ersatz vorgenommen resp. eine reine Fetteiweissdiät gegeben wurde, sondern auch, wenn nur für einen Teil der Kohlehydrate isodyname Mengen Fett gegeben wurden, d. h. solche Aenderungen, wie sie auch innerhalb der Grenzen der täglichen Lebensweise, der frei gewählten Nahrung liegen. Allerdings geht aus den Tallquistschen Versuchen hervor, wie

rasch sich der Organismus den veränderten Verhältnissen anpasst und wie die Eiweisseinschmelzung immer geringer wird.

Sehr gross ist indessen diese Ueberlegenheit der Kohlehydrate den Fetten gegenüber nicht, wie Untersuchungen von Landergreen und von Atwater erweisen. Viel spielen dabei jedenfalls individuelle Eigentümlichkeiten mit, und erst weitere Untersuchungen werden über den Umfang dieser Ueberlegenheit Aufschluss geben können.

Das Gesetz der Isodynamie gilt aber jedenfalls für die Eiweisssparung nicht. Während für die Wärmeentwicklung sich Kohlehydrate und Fette ihrem kalorischen Aequivalent nach derart vertreten, dass 44,1 g Fett = 100 g Kohlehydraten gleichwertig sind, in bezug auf den Brennwert also die Fette die Kohlehydrate übertreffen, gilt für die Eiweisssparung gerade das umgekehrte.

II. Der Eiweissansatz. Wird im Körper aus irgend welchen Gründen weniger Eiweiss zersetzt, als ihm zugeführt wird, so kommt es zu einer Zurückhaltung von Eiweiss. Wir haben nun zu erörtern, unter welchen Umständen ein „Ansatz" von Eiweiss erzielt wird.

I. Durch die Nahrung.

a) Unter dem Einflusse der Voitschen Lehre hat lange die Meinung gegolten, dass ein Eiweissansatz durch blosse Uebernährung nicht erzielt werden könne, da ja mit der grösseren Zufuhr auch die Zersetzung steige, also selbst ein für kurze Zeit erzielter Gewinn durch die Adaptionsfähigkeit des Organismus rasch wieder der Zerstörung anheimfalle. Diese allgemein anerkannte Anschauung stützte sich in der Hauptsache auf Tierversuche.

Indessen sind gegenteilige Erfahrungen zunächst schon von den Tierzüchtern gemacht worden, für die die Frage ja eine grosse praktische Bedeutung hat. Diesen gelang es, wenigstens in vereinzelten Versuchen (Kern und Wattenberg, Pfeiffer und Kalb) durch reichliche Zulage von Eiweiss zum Futter eine positive Stickstoffbilanz zu erreichen, d. h. also den Eiweissbestand der Tiere zu erhöhen. Das gleiche ergibt sich übrigens bei der Durchsicht einer Reihe von Tierversuchen, die von Physiologen angestellt worden sind. So finden wir bei Schöndorff, Zadik, Caspari u. a. Experimente mitgeteilt, in denen bei normalen Tieren nur durch Zulagen zum Futter Stickstoffretentionen erzielt wurden, die

erstens gar nicht unerheblich waren und zweitens auch durch Wochen hindurch zu konstatieren waren.

Wichtiger ist, zu prüfen, ob für den Menschen die Voitsche Ansicht in allen Fällen ihre Giltigkeit behält.

Wir müssen die angestellten Versuche mit Ueberernährung hierbei in solche scheiden, in denen die Ueberernährung hauptsächlich die N-freien Bestandteile der Nahrung betraf, in denen also die Kalorienzufuhr unverhältnismässig hoch gewählt wurde, ferner in solche, in denen daneben sehr viel Eiweiss gereicht wurde, und endlich in solche, wo nur eine Ueberernährung mit Eiweiss stattfand.

In die Kategorie der ersteren gehört der von Krug unter Leitung v. Noordens angestellte. Bei einer Nahrung, die das gewöhnliche Eiweissbedürfnis nicht überschritt, dagegen pro Kilo Körpergewicht 72 Kalorien zuführte, d. h. also etwa das Doppelte des Bedarfs, wurde während der Mästungsperiode ein Gewinn von 20 g Eiweiss pro Tag erzielt. Allerdings war die Zunahme an Eiweiss gegenüber der überhaupt erzielten „Mast" nur gering; sie betrug nur etwa 5 %, während 95 % des anderweitigen Gewichtszuwachses auf das Fett entfielen. Weit bedeutender ist der Eiweissansatz in den Versuchen Lüthjes. Dieselben unterscheiden sich von den vorgenannten dadurch, dass sie sich über einen viel längeren Zeitraum erstrecken und dass während der Ueberernährungszeit nicht nur die Fette und Kohlehydrate, sondern vor allem auch das tägliche Eiweissquantum hoch gewählt wurden. In einem Falle betrug bei abundanter Eiweiss- und Kalorienzufuhr die Stickstoffretention etwa 7 g N = ca. 50 g Eiweiss pro Tag und zwar fast einen Monat hindurch, auch in anderen war sie hoch, und was hauptsächlich zu betonen ist, immer über einen langen Zeitraum ausgedehnt. Ebenfalls N-Retentionen, wenn dieselben auch nicht so gross waren, fanden Dapper, Kaufmann und Mohr.

Endlich ist es Bornstein gelungen, nur durch eine Zulage von Eiweiss (Nutrose) Eiweissansatz zu erzielen. Der Gewinn betrug in 14 Tagen 470 g, während gleichzeitig das Körpergewicht um 600 g stieg.

An der Tatsache einer — im Gegensatz zur Voitschen Lehre — möglichen Zurückhaltung von Eiweiss im Organismus nur unter dem Einflusse einer abundanten, eiweiss- und kalorienreichen Ernährung, ist also füglich nicht zu zweifeln; schwierig ist nur

die Deutung, speziell die Erklärung, in welcher Form das zurückgehaltene Eiweiss im Organismus zum Ansatz kommt.

Es könnte das zirkulierende Eiweiss im Sinne Voits, das Eiweiss der Säfte eine Vermehrung erfahren haben. Nach Lüthje ist die Retention allerdings in seinen Versuchen viel zu gross, als dass derartigen Mengen von Eiweiss das Blut und die Säfte Aufnahme gewähren könnten. Andererseits ist für kleinere Quantitäten die Hypothese nicht ganz von der Hand zu weisen. Denn wie F. Müller nach vorliegenden Berechnungen zeigt, die über den Eiweissgehalt des Serums an Gesunden und Kranken aufgestellt sind, können Schwankungen desselben bis zu 200 g Eiweiss und mehr vorkommen. Bis zu einem gewissen Grade würden also zurückgehaltene Eiweissmengen im Blut Platz finden. Und wenn Gruber meint, dass eine Anhäufung von Eiweiss in den Säften aus teleologischen Gründen nicht zweckmässig wäre, weil die Zusammensetzung der Körpersäfte nur sehr geringe Aenderungen verträgt und speziell die osmotischen Verhältnisse und damit die Lebenstätigkeit der Zellen damit gestört werden könnten, aus diesem Grunde vielmehr umgekehrt der Organismus so rasch als möglich suchen müsste, sich von grösseren Mengen gelösten Eiweisses zu befreien, so ist demgegenüber einzuwenden, dass in Wirklichkeit der osmotische Druck der Säfte von den grossen Eiweissmolekülen nur wenig erhöht wird.

Gegen die Annahme, dass ein Eiweissansatz in dem Sinne erfolgt sei, dass das zurückgehaltene Eiweiss die Masse der Organe vermehrt habe, speziell dass eine Neubildung von Muskel- und anderem Gewebe dadurch vor sich gegangen sei, sprechen ebenfalls gewichtige Gründe: vor allem das von Lüthje betonte Missverhältnis zwischen dem aus der Retention von Eiweiss berechneten „Fleisch"-Ansatz und der wirklichen Gewichtszunahme, die die Versuchsindividuen erfahren haben. Die Gewichtszunahme eines solchen Individuums müsste, abgesehen von den geringen Schwankungen im Wassergehalt, bedingt sein durch die Zunahme an „Fleisch" infolge des Eiweissansatzes und an Fett infolge der den Bedarf an Kalorien bei weitem übertreffenden Nahrung. Tatsächlich ist sie bei weitem geringer, als diesen beiden Werten entspricht, sodass es unstatthaft erscheint, das zurückgehaltene Eiweiss ganz als Muskelfleisch in Rechnung zu stellen.

Immerhin erscheint nicht ausgeschlossen — und diese Ansicht wird neben Pflüger von einer Reihe von Autoren vertreten —, dass es sich in dem zurückgehaltenen Eiweiss doch um eine wirkliche „Eiweissmast" handelt, die der einzelnen Zelle zugute käme, dass unter dem Einflusse der Uebereraährung mit Eiweiss die Zelle hypertrophierte, an Eiweissinhalt zunähme und dies als eine Art von Reservestoff in ihr abgelagert sei, ähnlich wie das Glykogen in der Leber- oder Muskelzelle, um je nach Bedarf an der chemischen Umsetzung teilzunehmen. Pflüger führt verschiedene Beispiele dafür an, dass bei Eiweisshunger die Zellen eines Organes „schrumpfen", ohne an Zahl abzunehmen, während sie bei vermehrter Zufuhr von Nahrungseiweiss dasselbe wieder aufnehmen und sich damit sättigen.

Bis zu einem gewissen Grade kann nun neben der Prüfung der Eiweissbilanz die gleichzeitige Prüfung des Salzstoffwechsels uns Aufschluss darüber geben, in welcher Form Eiweiss zurückgehalten ist bezw. ob es in den Bestandteil der lebenden Zelle, des aktiven Protoplasmas übergegangen ist. Denn in diesen Fällen ist es, worauf schon vor Jahren von Noorden aufmerksam gemacht hat, wahrscheinlich, dass es daneben auch zu einer zum Aufbau der Zelle unumgänglich nothwendigen Retention von Salzen, speziell von Phosphaten kommt. Eine solche ist nun in der Tat in einigen der genannten Versuche, in denen sie zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht wurde, auch erzielt worden. So fand Dapper neben der Zurückhaltung von Stickstoff auch eine überaus starke Salzretention, die ihrer Quantität wegen eine Aufstapelung in Form von anorganischen Verbindungen als kaum denkbar erschienen liess; viel glaublicher war die Annahme, dass es sich um organische Verbindung der Salze mit Eiweiss zum Zwecke von Gewebs- und Knochenneubildung handelte. Aehnliches war in den Versuchen von Kaufmann und Mohr der Fall. Und endlich hat Bornstein bei gleichzeitiger Untersuchung des Schwefels in einem Selbstversuche mit Eiweissüberernährung gefunden, dass die Retention des Schwefels gleichen Schritt mit der des Stickstoffs hält. Um allerdings weittragende Schlüsse aus diesen Ergebnissen zu ziehen, müsste die Zufuhr der Salze in der Nahrung in diesen Versuchen eine absolut konstante sein; denn wie Ehrström annimmt, wird mit steigender Darreichung von Salzen, speziell von

Phosphaten, auch mehr von ihnen im Körper zurückgehalten. So lange also ganz exakte Salzstoffwechselversuche die bisherigen Ergebnisse nicht bestätigen, ist auch auf diesem Wege ein sicherer Beweis für eine Eiweissmast im eigentlichen Sinne des Wortes nicht zu liefern.

Auch die neuesten Versuche von Lüthje und Berger führen eine völlige Klärung in dieser Frage nicht herbei. Im Gegenteil, sie zeigen ein verschiedenes Verhalten; bald wird bei grossen, in relativ kurzer Zeit erfolgenden Stickstoffretentionen soviel Phosphor zurückgehalten, wie er dem Verhältnis von Stickstoff zum Phosphor im „Fleisch“ entspricht, bald findet ein überschüssiger Ansatz von Stickstoff oder von Phosphor statt. Im ganzen erscheint es daher richtiger, mit Lüthje in allen solchen Fällen von vornherein nicht von einem „Fleisch“-Ansatz oder einer „Gewebsneubildung“ zu sprechen, sondern nur von einem „Eiweissansatz“, wobei je nach der Natur des einzelnen Falles dahingestellt bleiben muss, ob der zurückgehaltene Stickstoff wirklich in den Bestand der Gewebe eintritt — Gewebe im weitesten Sinne des Wortes mit Einschluss des Blutes genommen —, oder ob er vielleicht als eine Art toter Zelleinschluss im Sinne von Glykogen oder Fett Verwendung findet.

Ein Eiweissansatz durch blosse Ueberernährung des gesunden Menschen erscheint also möglich; praktisch wird er wenig in Betracht kommen, weil, um das angesetzte Eiweiss zu erhalten, Eiweiss in immer steigenden und so grossen Mengen gegeben werden muss, wie es auf die Dauer nicht bewältigt werden kann. Er ist nur gering gegenüber anderweitigen ihn begünstigenden Verhältnissen, die wir nunmehr betrachten.

Dieselben sind

1. die Muskelarbeit,
2. das Wachstum,
3. die Rekonvaleszenz.

a) Die Muskelarbeit: Der arbeitende, an Volumen zunehmende und hypertrophierende Muskel hat die Tendenz, Eiweiss an sich zu ziehen. Obwohl vermehrte Muskelarbeit, wie wir noch später sehen werden, den Eiweisszerfall steigert, liegt hierin kein Widerspruch; es liegt hier nach Pflüger ein spezieller Fall des Gesetzes der „teleologischen Mechanik“ vor, dass die Ursache jeden Bedürfnisses eines lebendigen Wesens zugleich die Ursache der Be-

friedigung des Bedürfnisses ist. Auf der einen Seite sehen wir bei starker Muskelarbeit ein sehr erhebliches Bedürfnis nach eiweissreicher Nahrung. So betrug nach den Untersuchungen von Atwater und Bryant, sowie von Lichtenfelt die Eiweisszufuhr von Leuten, die dem Sport ergeben waren und starke Muskelarbeit für derartige Zwecke leisteten, durchschnittlich etwa 150 g, bei besonders muskelkräftigen Individuen sogar bis 200 g. Andererseits konnte Caspari für den Hund, Atwater und Benedict, sowie Bornstein für den Menschen nachweisen, dass bei gleichzeitiger Arbeit mit und auch ohne Eiweissüberernährung Eiweiss im Körper zurückgehalten wird.

Ebenso fanden Zuntz und Schumburg an marschierenden Soldaten, dass dieselben mit der erhöhten Muskelarbeit eine erhebliche Abnahme des Gewichtes (3—4 kg) erfuhren, und dass trotzdem mit derselben eine Zunahme der Muskelmasse, eine richtige „Eiweissmast" einhergegangen war. Dieselbe ergab sich nicht nur aus der direkten Beobachtung der hypertrophierten Muskeln, sondern sie zeigte sich auch an Respirationsversuchen: Trotz geringeren Gewichtes fand sich bei den betreffenden Individuen ein höherer Sauerstoffverbrauch und eine grössere Kohlensäurebildung, als vor den Muskelanstrengungen; also ein lebhafterer Verbrennungsprozess, der nur dadurch zu erklären ist, dass die Personen mehr tätige Substanz, mehr Eiweiss angesetzt hatten, als früher. Es macht sich eben im arbeitenden Organismus, ähnlich wie im hungernden, das regulatorische Bestreben geltend, die tätigen Organe auf Kosten der andern an Eiweiss reicher werden zu lassen. Wir sehen dies Prinzip durchgängig in der Natur betätigt. So lässt der hungernde Lachs seine untätigen Rumpfmuskeln einschmelzen und auf deren Kosten entwickeln sich die Geschlechtsorgane zu mächtiger Grösse (Miesscher). So nimmt beim Hungertier der arbeitende Herzmuskel beträchtlich weniger ab, als die übrige Muskulatur (Sedlmair). Folglich müssen wir auch wohl in dem Eiweissansatz bei Muskelarbeit einen zweckentsprechenden Vorgang sehen, der die grösste Leistungsfähigkeit der arbeitenden Maschine, die der Muskel darstellt, verbürgt. Dass das Eiweiss hierbei nicht nur als Heizquelle dient, sondern selbst als tätiger Maschinenteil zum Ersatz der verbrauchten eingefügt wird, werden

wir auch später bei Betrachtung der Quelle der Muskelkraft zu erörtern haben.

Gleichzeitige Muskelarbeit ist also an und für sich imstande, den Eiweissbestand zu erhöhen und naturgemäss auch von dem dem Körper im Uebermass zugeführten Eiweiss mehr aufzuspeichern, als dies sonst der Fall wäre. Besonders evident ist dies in den Versuchen von Bornstein, der ohne Muskelarbeit 16 %, mit derselben 22 % von Nahrungseiweiss im Körper zurückbehielt und zwar wächst mit der andauernden Arbeit und der Zunahme von Muskelsubstanz auch ziemlich proportional die Tendenz zum Eiweissansatz.

2. Aber nicht bloss, wenn einzelne Organe sich durch eine Arbeitshypertrophie an Volumen vermehren, „wachsen", auch bei Wachstum des ganzen Körpers ist die Neigung, Eiweiss zu gewinnen, eine grosse, also ganz besonders beim Säugling und im kindlichen Organismus. Rubner und Heubner konstatierten bei Säuglingen eine tägliche Zurückhaltung von erheblichen Bruchteilen der eingeführten Eiweissmenge, ebenso Keller. Während es jedoch nach den Kellerschen Versuchen scheinen konnte, als ob auf die Grösse der Stickstoffretention die Menge des zugeführten Eiweisses günstig wirkt und sie im Verhältnis derselben wächst, zeigten Rubner und Heubner in ihren nicht nur den Stickstoffumsatz, sondern den gesamten Stoff- und Kraftwechsel in Betracht ziehenden Versuchen, dass auch im wachsenden Organismus mit dieser abundanten Eiweisszufuhr die Zersetzung steigt, und dass man der Neigung zum Eiweissansatz beim Kinde besser entgegen kommt, wenn man die Kalorienzufuhr durch Eiweisssparmittel, speziell durch Kohlehydrate erhöht, als durch ein einseitiges Uebergewicht des Eiweisses in der Nahrung.

Je jünger der Organismus, je grösser im Verhältnis die Wachstumsenergie, um so grösser ist auch der Stickstoffansatz: So wurden (nach Rost) bei wachsenden Hunden vom Futterstickstoff im 4. Monat 23—26 %, im 5. 18—20 und im 6. nur noch 14—16 % zurückgehalten — gleichzeitig ein Beweis dafür, wie nicht die Ernährung an sich, sondern der Reiz des Wachstums die N-Retention bedingt.

3. Am intensivsten macht sich das Bedürfnis des Körpers,

das „Regenerationsbestreben“ desselben geltend, Eiweiss anzusetzen, wenn dasselbe verloren ging: In der Rekonvaleszenz, sowohl nach akuten fieberhaften Erkrankungen, als auch nach Perioden chronischer Unterernährung mit mehr oder weniger bedeutendem Eiweissverlust. Soweit der Gesamtstoffwechsel hierbei gleichzeitig Aenderungen erfährt, wird uns die so merkwürdige Erscheinung noch später beschäftigen: An Eiweiss konstatieren alle Beobachter (Engel, Fr. Müller, Moraczewski, Svenson u. a.) eine beträchtliche Retention. Dieselbe kann so hohe Werte erreichen, wie sie sonst nie beobachtet werden: So setzte der Patient von Engel und Svenson per Tag ca. 9—14 g N an. Von grosser Wichtigkeit ist für die Grösse der Eiweissretention die Menge des in der Nahrung gereichten Eiweisses; vermehrt für gewöhnlich, wie wir sehen, die Steigerung des Nahrungseiweisses den Eiweissumsatz, so erhöht sie beim Rekonvaleszenten, wie besonders die Versuche von Svenson u. a. deutlich machen, den Eiweissansatz. Aber auch bei Eiweissmengen, welche die dem Gesunden zuzumessende Ration kaum erreichen, ist Eiweissansatz in der Rekonvaleszenz zu erzielen, — ein deutlicher Beweis, dass eben hier funktionelle Aenderungen in der Zersetzungsenergie der Zellen vorliegen. Merkwürdigerweise ist es nur das Eiweiss, mit dem der Organismus des Rekonvaleszenten gerade im Gegensatz zum Verhalten des Gesunden, so haushälterisch umgeht; der Gesamtstoffwechsel ist durchaus nicht eingeschränkt, sondern eher erhöht (Svenson, P. F. Richter).

Die Gewichtszunahme des Rekonvaleszenten braucht dem zurückgehaltenen Eiweiss durchaus nicht zu entsprechen; wir sehen manchmal, dass der berechnete Eiweissansatz grösser ist, als die Veränderung, welche die Wage ergibt. Indessen daraus zu schliessen, dass nicht alles Eiweiss hier als „Muskelfleisch“ angesetzt, erscheint wohl zu weit gegangen. Augenscheinlich maskiert der veränderte Wassergehalt bei blosser Wägung die wirklichen Verhältnisse in der Zusammensetzung des Körpers: Namentlich in und unmittelbar nach fieberhaften Erkrankungen erscheint derselbe wesentlich geändert und die vermehrte Wasserabgabe, die in den ersten Tagen der Rekonvaleszenz nach fieberhaften Zuständen gewöhnlich erfolgt, kann genügen, um die Differenzen zwischen Körpergewicht und berechnetem Fleischansatz zu erklären.

Ueber die Gründe dieses gierigen Eiweissansatzes in der Rekonvaleszenz sind wir nur auf Hypothesen angewiesen. Nimmt man als Ursache der Eiweisszersetzung in der Norm eine Enzymwirkung an, so liegt es am nächsten, mit Gruber sich vorzustellen, dass gerade der von der Nahrungszufuhr in so weiten Grenzen unabhängige Eiweissansatz dadurch zustande kommt, dass die in ihrem Eiweissbestande geschädigten Zellen für eine Zeitlang das Vermögen verloren haben, ein eiweissspaltendes Enzym zu bilden.

III. Der Eiweissverlust. Wir werden am kranken Menschen noch die auf den verschiedensten toxischen Momenten beruhenden Ursachen kennen zu lernen haben, welche zum Verlust von Körpereiweiss führen. Am gesunden ist der Eiweissverlust die Folge einer absolut oder relativ (bei gesteigerter Eiweisszersetzung) unzureichenden Ernährung, die an erster Stelle das Eiweiss selbst, an zweiter die Eiweisssparmittel betrifft. Ueberall, wo längere Zeit das Eiweiss unter den Minimalwert von etwa 60—70 g herabsinkt — dass für kürzere Zeit derartige Reduktionen in der Nahrungszufuhr ohne Schaden ertrageu werden, wurde schon erwähnt —, tritt eine Verarmung des Organismus an seinem wertvollsten Material auf; dieselbe ist besonders hochgradig, wenn gleichzeitig das Kalorienbedürfnis durch Fette und Kohlehydrate nur mangelhaft gedeckt wird.

Ueber den Eiweissverlust bei einer ausreichenden Zufuhr von Brennmaterial, dagegen äusserst verminderter Einnahme von Eiweiss besitzen wir neuere Untersuchungen von Landergreen. Dieselben lehren, dass unter diesen Verhältnissen die Eiweisseinschmelzung eine viel geringere ist, als bei völligem Hunger (s. diesen). Ihre Grösse hängt von der Mischung ab, in der die anderweitigen stickstofflosen Nahrungsmittel gewählt wurden. Werden reichlich Kohlehydrate aufgenommen, so geht nur etwa halb so viel Eiweiss in Verlust, als wenn die Nahrung nur Fett enthält. Im letzteren Falle beträgt die Eiweissausscheidung am 3. Tage etwa 54 g, am 6. ebenso viel, am 7. ca. 60 g, bei reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten stellt sie sich dagegen auf ca. 27 bezw. 21 g.

Anhang: Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Eiweissumsatz.

Wir werden der Bedeutung dieser beiden Faktoren für den Gesamtumsatz des Menschen noch ausführlich Beachtung zu schenken haben. Aber auch für den Umsatz des Eiweisses allein sind sie nach den im ganzen nur spärlich vorliegenden Untersuchungen nicht zu vernachlässigen.

Was zunächst das Alter betrifft, so scheint nach den Untersuchungen von Kövesi der Eiweissstoffwechsel im Greisenalter weniger rege zu sein, als in der Vollkraft des Lebens. Auch bei einer relativ mässigen Eiweisszufuhr wurde noch Eiweiss angesetzt, sodass eine geringere Fähigkeit des Zellprotoplasmas, Eiweiss zu spalten, nicht ausgeschlossen ist. Ein ähnliches Verhalten der Eiweissretention konstatierte man, wie bereits erwähnt, auch im Säuglingsalter; indessen spielen hier die besonders eigentümlichen Verhältnisse des Wachstums mit.

Ein Einfluss des Geschlechts bezw. der Sexualfunktion ist von vornherein nur beim weiblichen Geschlecht zu erwarten. Wir wissen soviel, dass die Menstruation häufig von einer Einschränkung des Eiweissumsatzes begleitet ist, dass der Körper sich also bestrebt zeigt, den physiologischen Blutverlust zu ersetzen (Schrader). Ver-Eecke konnte, namentlich bei starker Menstruation, dieses haushälterische Wirtschaften des Körpers mit seinem Eiweiss bestätigen.

Umgekehrt ist in der Schwangerschaft der Eiweissumsatz gesteigert, wie eingehende Tierversuche von Ver-Eecke ergeben haben. Es ist dies eine Folge der Fruchtentwickelung, die hauptsächlich auf Kosten des mütterlichen Organeiweisses erfolgt. Nur bei sehr abundanter Eiweisszufuhr in der Nahrung scheint der Fötus einen Teil des Eiweisses, dessen er als Material zum Aufbau bedarf, auch dem Nahrungseiweiss zu entnehmen. In der Hauptsache muss aber das Individuum zur Erhaltung der Gattung Opfer an seinem eigenen Zellbestande bringen.

Die dem Eiweiss nahestehenden Körper.

Albumosen und Peptone können für Eiweiss in der Ernährung eintreten. Es gelingt auch bei ausschliesslicher Dar-

reichung derartiger Präparate Eiweissansatz zu erzielen. Allerdings gelten alle derartigen Versuche nur für eine kurze Zeitdauer, während eine längere Vertretung der eigentlichen Eiweissnahrung anscheinend nicht möglich ist, schon wegen der Reizungserscheinungen von seiten des Magen- und Darmkanals, die sich bei den für Erhaltung des Eiweissbestandes notwendigen grossen Dosen — dieselben übersteigen die des nativen Eiweisses bei weitem — sehr bald einstellen.

Eine besondere Erwähnung verdient noch der Leim und das leimgebende Gewebe. Die Bestrebungen, den Leim für die Ernährung des Menschen auszunutzen, sind alt, allerdings mit wechselndem Erfolge in die Praxis umgesetzt. C. Voit und Bischoff haben zuerst in exakter Weise nachgewiesen, dass der Leim ein Nährstoff ist, der zwar das Eiweiss nicht völlig ersetzt, aber dasselbe doch in viel höherem Grade noch als Fette und Kohlehydrate vor dem Zerfall schützt. Wie gross ist diese eiweissersparende Kraft des Leims?

J. Munk kam zu dem Resultate, dass bei Leimzugabe zur Erhaltung des Eiweissbestandes etwa halb so viel Eiweiss nötig ist, als im Hungerzustande. Neuere Untersuchungen von Kirchmann und Krummacher nehmen bei ausschliesslicher, den Energiebedarf deckender Leimzufuhr ein Heruntergehen auf etwa 60 % der Eiweisszersetzung gegen den Hungerzustand an. Nach einer Berechnung, die Krummacher anstellt, würden, wenn es angängig ist, die im Tierexperiment gemachten Erfahrungen auf den Menschen zu übertragen, 33 g Leim, mit denen etwa 5 % des gesamten Energiebedarfs gedeckt würden, ca. 14 g Eiweiss ersparen.

Die Eiweisszersetzung nimmt bei allmählicher Steigerung der zugefügten Leimmengen anfangs bedeutend ab, später nur langsamer, um schliesslich an einen Punkt anzulangen, der nicht mehr überschritten werden kann, bei dem also die maximale Wirkung des Leimes erreicht ist. Es folgt daraus die praktisch bedeutsame Tatsache, dass mit relativ kleinen Mengen von Leim die grösste Eiweissersparnis erzielt wird.

Die sogenannten Amidosäuren, unter denen für die Ernährung besonders das in vielen Vegetabilien (Bohnen, Erbsen, Kartoffeln etc.) enthaltene Asparagin in Betracht kommt, scheinen beim karnivoren Tier und also auch beim Menschen eine Eiweiss

ersetzende bzw. sparende Wirkung nicht zu besitzen, während für die Pflanzenfresser dieselbe allerdings von zuverlässigen Untersuchern angegeben wird.

II. Die Abbauprodukte des Eiweisses.

Das Eiweiss wird im Stoffwechsel abgebaut. Wenigstens kennen wir eine Reihe von Produkten, welche als Endresultat dieses Prozesses den Organismus verlassen. Inwieweit daneben sich noch gleichzeitig synthetische Vorgänge vollziehen und aus einzelnen Abbauprodukten das Eiweiss wieder dargestellt wird, bzw. welche Zwischenprodukte dabei entstehen, entzieht sich unserer Kenntnis, lässt sich aber aus einzelnen Erscheinungen, namentlich des pathologischen Stoffwechsels mit Sicherheit annehmen. Der chemischen Analyse sind die im intermediären Stoffwechsel auftretenden Körper nicht zugänglich, sondern nur diejenigen, die als Endglieder der Kette in den Se- und Exkreten ausgeschieden werden. Mit ihnen beschäftigen wir uns im folgenden:

1. Der Harnstoff.

Der Harnstoff macht von den stickstoffhaltigen Abbauprodukten des Eiweisses bei weitem die Hauptmasse aus, so dass er früher als Repräsentant der Stickstoffausscheidung überhaupt diente. Heute wissen wir durch zahlreiche Untersuchungen (Gumlich u. a.), dass beim Gesunden etwa 85—88 % des Gesamtstickstoffes im Harnstoff den Körper verlassen.

Um zu entscheiden, auf welche Weise sich aus Eiweiss Harnstoff bildet und aus welchen Zwischenprodukten, können wir zunächst den Weg des Reagensglasversuches einschlagen. Es gelingt dies verhältnismässig leicht durch hydrolytische Spaltung (Drechsel) und zwar zerfällt das Eiweiss auf dem Umwege über Lysatin in Lysin und Arginin, welches letztere Produkt den Harnstoff liefert. Im Organismus selbst kann dieser Modus der Harnstoffbildung aus Eiweiss, wenn er überhaupt vorkommt, jedenfalls quantitativ keine grosse Rolle spielen: Der Argininggehalt der Eiweisskörper des Säugetierorganismus ist so gering, dass daraus jedenfalls nur wenig Harnstoff gebildet werden kann.

Durch Oxydation konnte Hofmeister und neuerdings Jolles

Eiweiss in Harnstoff überführen. Aber auch hier ist die Ausbeute verhältnismässig gering, während sie viel grösser wird, wenn man nicht das Eiweiss direkt, sondern seine Spaltungsprodukte (Amidosäuren) oxydiert.

Mit dieser Tatsache rechnen die Theorien, welche sich mit der Harnstoffbildung im Organismus beschäftigen, seit langem; sie suchen experimentell zu entscheiden, aus welchen Spaltprodukten des Eiweisses der Harnstoff entsteht. Unter diesen kommen in Frage die Amidosäuren und das Ammoniak. Allerdings müssen wir der kurzen Betrachtung der wichtigsten dieser Theorien den Satz vorausschicken, dass eine befriedigende und einheitliche Lösung der Frage der Harnstoffbildung bis jetzt nicht erzielt worden ist. Wir kennen wohl einige von den Bausteinen, die dazu dienen, aber durchaus nicht alle Arten ihrer Zusammensetzung. Es ist sogar wahrscheinlich, dass der Modus derselben ein weit vielfältigerer ist, als wir ihn im Experiment nachahmen und dass intermediäre Zwischenprodukte in dem Abbau des Eiweissmoleküls, die uns noch unbekannt sind, daran teilnehmen.

Nach Schmiedeberg geht die Harnstoffsynthese im Organismus über das kohlensaure Ammoniak unter Austritt von Wasser; sehr nahe steht ihr die Theorie von Drechsel, wonach die unmittelbare Vorstufe des Harnstoffes das karbaminsaure Ammoniak ist, das in der Mitte zwischen kohlensaurem Ammoniak und Harnstoff steht: Kohlensaures Ammoniak gibt durch Austritt eines Moleküls Wasser karbaminsaures Ammoniak, durch Austritt eines zweiten Harnstoff. Die besonders von Hoppe-Seyler vertretene Hypothese, wonach aus dem Eiweiss zunächst Cyansäure und Ammoniak abgespalten wird und aus dem cyansauren Ammoniak der Harnstoff gebildet wird, eine Umwandlung, die im Reagensglas keine Schwierigkeiten macht, ist für den Organismus wohl deshalb abzulehnen, weil in demselben unter den Spaltungsprodukten des Eiweisses bis jetzt Cyansäure nicht aufgefunden worden ist.

Für die Schmiedebergsche Theorie können jedenfalls Versuche ins Feld geführt werden, die die Umwandlung von kohlensaurem Ammoniak in Harnstoff im Organismus dadurch wahrscheinlich machen, dass Ammonsalze per os gegeben, die Harnstoffausfuhr vermehren. Fleischfressende Tiere, wie der Mensch, scheiden den Stickstoff des als Ammoniumkarbonat oder Ammoniumcitrat

eingeführten Ammoniaks ganz oder zum grössten Teil in Form von Harnstoff aus (Schmiedeberg, Coranda, Hallervorden). Dagegen wird nur ein verhältnismässig kleiner Teil des Ammoniaks in Harnstoff umgewandelt — die Grösse desselben schwankt und ist von Umständen abhängig, die uns noch unbekannt sind, — wenn das Ammoniak in Verbindung mit einer stärkeren Säure, also als Salmiak eingeführt wird; die Salzsäure des Salmiak bindet das Ammoniak so fest, dass eine Vereinigung mit Kohlensäure zu Ammoniumkarbonat unmöglich ist. Wann und wodurch die weitere Umwandlung des Ammoniaks zu Harnstoff behindert ist, wird uns bei der Lehre von der Ammoniakausscheidung beschäftigen.

Besser als über die Art der Harnstoffbildung im Organismus sind wir über den Ort derselben, oder wenigstens einen hauptsächlich in Frage kommenden unterrichtet, nämlich die Leber. Durch die Durchströmungsversuche Schröders an der isolierten Leber des Hundes ist in unzweifelhafter Weise dargetan, dass aus ameisensaurem und kohlensaurem Ammoniak Harnstoff in der Leber gebildet wird. Für andere Organe ist dieser Nachweis bisher noch nicht mit derselben Sicherheit geführt, wenngleich eine Sekretion von Harnstoff durch die Nieren auch noch nach Ausfall des grössten Teiles an Lebergewebe erwiesen ist. Indessen lässt sich ein positiver Schluss für die harnstoffbildende Fähigkeit anderer Organe, vornehmlich der Muskeln, aus derartigen Tierversuchen nicht ziehen, da ja die Möglichkeit nicht abzuweisen ist, dass der restierende Anteil der Leber genügt, um die Funktion des Gesamtorgans bis zu einer gewissen Höhe aufrecht zu erhalten. Indessen sprechen doch Erfahrungen der Pathologie, auf die wir bei den Lebererkrankungen noch zurückkommen, dafür, in die Leber nicht allein die Stätte der Harnstoffbildung zu verlegen.

Wie die Leberzelle den Harnstoff bildet, darüber sind unsere Kenntnisse in letzter Zeit zwar erweitert, aber durchaus nicht lückenlos. Von dem dazu nötigen Materiale bekommt die Leber Ammoniaksalze sicher, Amidosäuren wahrscheinlich aus dem Darme zugeführt. Daneben enthält die Leber selbst einen Teil der Rohprodukte; wenigstens lassen sich nach den Untersuchungen von Salkowski und M. Jacoby bei der Autolyse der Leber Leucin, Tyrosin, Ammoniak nachweisen. Die chemischen Umwandlungen werden durch Fermente in der Leberzelle bewirkt, von welchen

wir bis jetzt sowohl oxydierende als auch harnstoffspaltende kennen gelernt haben (Jacoby). Erst wenn die Trennung dieser beiden Fermente in der Leberzelle gelungen sein wird, werden wir allerdings erwarten dürfen, auch die Probe auf das Exempel zu machen, d. h. durch Einwirkung von Leberextrakt Vorstufen des Harnstoffes im Harnstoff selbst zu überführen, was bis jetzt noch nicht gelungen ist.

2. Das Ammoniak.

Wir haben bei der Betrachtung des Harnstoffs gesehen, dass derselbe seinen Weg über das Ammoniak nimmt. Ein Teil des abgebauten Stickstoffs entgeht aber dieser Umwandlung und wird als Ammoniak ausgeschieden.

Diesem Rest ist seit den Untersuchungen von Salkowski und von Walter eine besondere Bedeutung für den Stoffwechsel zugeschrieben worden, die nämlich der Neutralisation der im Organismus fortwährend gebildeten Säuren. Nach Walter findet zwischen karnivoren und herbivoren Tieren in der Bildung des Ammoniaks ein Unterschied statt. Der Harn des Fleischfressers enthält stets gewisse Mengen von Ammoniak, während der des Pflanzenfressers davon frei ist. Auf Verabreichung von unverbrennbaren Säuren an Karnivoren (Mensch, Hund) steigt der Ammoniakgehalt des Harns, auf Verabreichung von Alkalien fällt er. Pflanzenfresser reagieren dagegen auch bei Säurezufuhr nicht mit einer Ammoniakausscheidung; sie vermögen der Säurevergiftung aber auch viel weniger Widerstand zu leisten als das karnivore Tier; die Säure reisst die fixen Alkalien des Blutes und der Gewebe an sich und führt dadurch zum Tode. Indem man diese Erfahrungen auf den Menschen übertrug, sah man seit Coranda, Hallervorden u. a. in der Ammoniakausscheidung das Schutzmittel, mit dem sich der menschliche Organismus gegen die Gefahren der Säurebildung wehrt, sei es der normalen, die aus dem Zerfall der Nahrungsbestandteile entstehen, sei es der Säuren, die unter abnormen Bedingungen im Körper auftreten. Die Ammoniakausscheidung verhütet die Entziehung der fixen Alkalien aus den Gewebsbestandteilen, indem das gebildete Ammoniak die Säuren an sich kettet; sie ist demnach kein Indikator gesteigerter Ammoniakbildung, sondern gesteigerte

Ammoniakausfuhr beweist umgekehrt eine vermehrte Säureproduktion, eine „Acidosis".

Gegenüber dieser aus Tierversuchen abgeleiteten Theorie der Bedeutung des Ammoniaks im Stoffwechsel müssen wir uns aber fragen: Wie verhält sich der Mensch gegenüber der Säurezufuhr? Vermag er durch die vermehrte Bildung von Ammoniak seinen Bestand an fixen Alkalien in eben derselben Weise zu wahren wie das karnivore Tier?

Diese Frage ist durch neuere Untersuchungen nicht ganz in dem Sinne der Walter-Hallervordenschen Annahme beantwortet worden. Biernacki, Dunlop, Limbeck konnten zeigen, dass nach Zufuhr nicht verbrennbarer Säuren der Bestand von fixen Alkalien beim Menschen doch in ganz erheblichem Umfange geschädigt wurde. Aus Limbecks Versuchen berechnet Pfaundler in seiner sehr lesenswerten kritischen Besprechung über den Stand unserer augenblicklichen Kenntnisse über die Ammoniakbildung, dass bei Darreichung von Milchsäure und Salzsäure um 16—21 bzw. 8—18 % mehr Ammoniak, dagegen um 38 bzw. 40 % mehr Kali und Natron durch den Harn ausgeschieden wurden als in der Norm. Zu demselben Resultat kam Camerer. Danach steht der Mensch also in der Mitte zwischen karnivorem und herbivorem Tier.

Mit der Auffassung, die in dem Ammoniak nur einen Faktor erblickt, der dazu bestimmt ist, als Neutralisator für Säuren zu dienen und darum der Umwandlung in Harnstoff entgeht, verträgt sich ferner nicht die von Beckmann und Stadelmann festgestellte Tatsache, dass auch bei fortgesetzter überschüssiger Darreichung von Alkalien ein Rest Ammoniak immer im menschlichen Harn erscheint, der also mit einer Bindung überschüssiger Säure nichts zu tun hat. Aus diesem Grunde haben daher auch schon, bevor das abweichende Verhalten des Menschen gegenüber Säurezufuhr von dem bei Walter festgestellten des karnivoren Tieres bekannt war, manche Forscher, wie von Noorden dafür plädiert, neben der Säurebindung noch andre Umstände für die Bildung des Ammoniaks verantwortlich zu machen.

Einen Fingerzeig in dieser Richtung gibt uns die Pathologie. Wenn das Ammoniak eine Vorstufe des Harnstoffs darstellt und, wie die erörterten Versuche am Menschen wahrscheinlich

machen, nicht in seiner ganzen Menge zur Paarung mit Säuren verwendet wird, dann muss überall, wo die harnstoffbildende Funktion der Organe geschädigt ist, der Anteil, der nicht der Neutralisation dient, wachsen, d. h. auch ohne dass anderweitige Anzeichen einer vermehrten Säurebildung vorhanden sind, die ausgeschiedene Ammoniakmenge grösser werden. Wir kommen auf diesen Punkt noch bei Besprechung der Erkrankungen desjenigen Organes, in das man wenigstens zum grossen Teil die Harnstoffbildung verlegt, nämlich der Leber, ausführlicher zurück.

Die Grösse der Ammoniakausscheidung beträgt beim normalen Menschen etwa 0,6—1,0 pro die; der im Ammoniak enthaltene Stickstoff macht ca. 3—4 % des Gesamtstickstoffes aus (bei Weintraud 4,1 %, bei Rumpf 4,8 % Mittelwert).

Abhängig ist die Grösse der Ammoniakausscheidung zunächst vom Lebensalter. Namentlich die relative Ammoniakausfuhr (Verhältnis des im NH_3 enthaltenen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff) ist im Säuglingsalter gegenüber dem Erwachsenen erhöht. Pfaundler fand bei gesunden Säuglingen des ersten Lebensjahres einen Mittelwert von 15 %, d. i. fast das Vierfache wie beim Erwachsenen. Schon im zweiten Lebensjahre sinkt der Wert auf etwa 6 % ab. Zum Teil kommt diese Erscheinung durch den Unterschied in der Ernährung bei Säugling und Erwachsenem zustande. Aber dieselbe erklärt nicht die ganze Grösse der Differenz. Setzte Pfaundler einen Erwachsenen auf Milchnahrung, so stieg die relative Ammoniakausscheidung (der „Ammoniakkoeffizient“) wohl um etwa das Doppelte, erreichte jedoch bei weitem nicht den durchschnittlichen Wert des Säuglings. Es müsste also daneben noch eine charakteristische Eigentümlichkeit des Stoffwechsels im jugendlichen Organismus vorliegen, nach Pfaundler eine physiologische, mangelhafte Entwicklung der oxydativen harnstoffbildenden Funktion der jugendlichen Gewebe. Allerdings ist diese Hypothese durch exakte Versuche bis jetzt noch nicht gestützt.

Die Grösse der Ammoniakausfuhr wird beim Gesunden weiterhin beeinflusst durch die Ernährung. Und zwar zunächst durch die Eiweisszufuhr; mit wachsendem Eiweissgehalt der Nahrung steigt nicht nur die relative, sondern auch die absolute Ammoniakausscheidung. Ohne Berücksichtigung der Eiweissmenge und des Gesamtstickstoffs im Harn kann daher aus einer die gewöhnliche

Kost übersteigenden Ammoniakausfuhr nicht auf ein abnormes Verhalten, vor allem nicht auf eine „Säurevergiftung" geschlossen werden.

Eiweiss ist das Prototyp einer sogenannten „sauren Nahrung"; beim Abbau von Eiweiss werden reichlich Säuren, wie Phosphorsäure und Schwefelsäure gebildet und ihrer Absättigung dient der Ammoniak.

Neben dem Eiweiss haben wir neuerdings im Fett der Nahrung einen die Ammoniakausscheidung erheblich beeinflussenden Faktor kennen gelernt. Schon Gerhardt und Schlesinger hatten bei einer Fleisch-Fettdiät eine bedeutende Steigerung des absoluten und relativen NH_3-Gehaltes im Urin festgestellt. Dieselbe ist durch Pfaundler, Camerer, Schittenhelm u. a. bestätigt worden. In der sehr fettreichen Nahrung des Säuglings liegt zum Teil seine hohe Ammoniakausscheidung begründet.

Die Brücke zum Verständnis der Beziehung zwischen Ammoniakausscheidung und Fettzufuhr beim Gesunden schlägt die noch später zu besprechende Tatsache, dass durch reichliche Fettzufuhr eine alimentäre Acidosis das Auftreten der sogenannten Acetonkörper (β. Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton) erzielt wird. Diese Säuren neutralisiert das Ammoniak; augenscheinlich setzt die Ammoniakvermehrung nach Fettzufuhr bedeutend früher ein, als das Auftreten der genannten Säuren im Hare nachweisbar ist.

3. Die Harnsäure.

Auf wenigen Gebieten der Stoffwechsellehre haben unsere Anschauungen im Laufe der Jahre eine derartige Wandlung erfahren, wie bezüglich der Harnsäure und der ihr verwandten Körper, die wir im folgenden zusammen mit ihr abhandeln wollen.

Nach der älteren Auffassung war die Harnsäure ein mangelhaftes Oxydationsprodukt bei dem Abbau des Eiweisses, eine Art Vorstufe des Harnstoffes. Als Beweis dafür galten die bekannten Versuche von Wöhler und Frerichs, wonach in den Tierkörper eingeführte Harnsäure nicht als solche ausgeschieden wurde, sondern eine Vermehrung des Harnstoffes erzeugte. Nun sind allerdings diese nicht unbestrittenen Experimente neuerdings besonders durch Weintraud wieder bestätigt worden. Weintraud (und nach ihm

Schreiber und Waldvogel, Weiss u. a.) konnte zeigen, dass die Verabreichung von Harnsäure per os keine Harnsäurevermehrung bewirkt, ohne dass dabei etwa die Harnsäure in die Fäces übergeht oder im Darmkanal zersetzt würde. Aber wenn auch nachgewiesen ist, dass die von aussen eingeführte Harnsäure zerstört und in Harnstoff umgewandelt werden kann — für die im Organismus gebildete ist dieser Nachweis allerdings mit Sicherheit nicht geführt, — so war doch umgekehrt noch zu erweisen, dass eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure da stattfand, wo eine Störung der Oxydation angenommen oder gefunden wurde. Das ist nun durchaus nicht der Fall; einerseits brauchen, wie Senator schon 1868 auf Grund experimenteller Untersuchungen zeigte, Störungen der Oxydation durchaus nicht mit einer Erhöhung der Harnsäureausfuhr einherzugehen, und andererseits spielen da, wo wirklich eine solche in pathologischen Zuständen gefunden wurde, ganz andere Momente mit, die als Ursache dafür herangezogen werden können.

Unsere neueren Anschauungen über die Stellung der Harnsäure im Stoffwechsel knüpfen an die Untersuchungen Kossels und seiner Schule an. Nachdem von Kossel und von Stadthagen zuerst die Möglichkeit betont worden war, dass die Harnsäure und die ihr verwandten Körper, die sogenannten Xanthinkörper, das Xanthin, Hypoxanthin, Adenin und Guanin Abkömmlinge der Nukleine, der Zellenstoffe sind, hat Horbaczewski den direkten Zusammenhang zwischen Harnsäure und Nukleinen zu erweisen gesucht. Allerdings waren es nur bestimmte Nukleine, die nach ihm hauptsächlich als Quelle der Harnsäurebildung in Betracht kamen; nämlich die Nukleine der Leukozyten, bekanntlich derjenigen kernhaltigen Gewebselemente, die im Körper dem raschesten Kreislauf, einem ständigen Zerfall und einer fortwährenden Neubildung unterliegen. Durch eine grosse Reihe von Tatsachen aus der Physiologie suchte Horbaczewski seine Theorie zu stützen, wonach die Harnsäure ein Produkt des Leukozytenzerfalles im Organismus wäre und wonach ihre Ausscheidung parallel der Vermehrung oder der Verminderung der Leukozytenzahl ginge.

Zahlreiche Autoren haben diesen Parallelismus nun nicht in dem von Horbaczewski behaupteten Sinne nachweisen können

und es ergab sich bald, dass die Horbaczewskische Theorie zu eng gefasst war. In ihrem weiteren Ausbau zeigte Marés, dass nicht nur die Nukleine der Leukozyten die Muttersubstanz für die Harnsäure und die ihr verwandten Xanthinkörper abgeben, sondern die in den lebenden Körperzellen enthaltenen Kernsubstanzen überhaupt, dass also die Bildung bzw. die Ausscheidungsgrösse der Harnsäure zunächst von der Zersetzung des Nukleins im Organismus infolge von Absterben der Zellen und Resorption der in ihnen enthaltenen Kerne abhängt. Daneben kommt aber als weitere Quelle noch das Nahrungsnuklein in Betracht.

Zum Verständnis dieser Beziehungen wird es nötig sein, die Strukturformel der Harnsäure etwas näher zu betrachten.

Wir fassen heut die Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$) nach Emil Fischer als ein Purinderivat auf und leiten sie ab von der ursprünglich nur hypothetisch angenommenen, nun aber von Fischer tatsächlich dargestellten Kohlenstickstoff-Wasserstoffverbindung, dem Purin ($C_5H_4N_4$), das folgende Konstitutionsformel besitzt:

```
N = CH
|    |
HC   C — NH
||   ||     >CH
N —  C — N
```

Durch Substitution der Wasserstoffatome resultieren nun aus dem Purin das Oxypurin oder Hypoxanthin, das Dioxypurin oder Xanthin und die Harnsäure: Trioxypurin

```
HN — CO
|    |
OC   C — NH
|    ||     >CO
HN   C — NH
```

Durch Einführung einer Aminogruppe (NH_2) in den Purinkern entsteht dann das Adenin (Aminopurin) und das Guanin [Aminooxypurin]).

Die sogenannten Purinkörper sind nun die Muttersubstanz der Harnsäure, die aus ihnen durch Oxydation entsteht; die Purinsubstanzen selbst entstammen der von Miescher entdeckten Nukleinsäure, die in den Nukleoproteiden, den Bestandteilen der Zellkerne, enthalten ist.

Der direkte Beweis, dass diese Entstehungsmöglichkeit nicht nur im Reagensglas, sondern auch im tierischen Organismus gegeben ist, wurde zunächst durch Minkowski geliefert, der die Abhängigkeit der im Harn ausgeschiedenen Harnsäure von den der Harnsäure am nächsten stehenden Xanthinbasen (Xanthin und Hypoxanthin) wahrscheinlich machte. Weiterhin wies Horbaczewski nach Verfütterung von Nukleinsubstanzen eine deutliche Vermehrung der Harnsäure nach. Allerdings nahm Horbaczewski an, dass dies Phänomen erst auf Umwegen entstände, als Folge der durch die Nukleine erzeugten Verdauungsleukozytose. Indessen ist dieselbe einerseits viel zu inkonstant, andererseits auch viel zu gering, um die bedeutende Vermehrung der Harnpurine aus diesem Grunde zu erklären.

An der Tatsache, dass die Einführung von Nukleinen die Harnsäureausscheidung vermehrt, ist nach den übereinstimmenden positiven Befunden von Richter, Weintraud, Umber, Smith-Jeronu, Zagari und Pace und vielen anderen nicht zu zweifeln. Da gleichzeitig festgestellt ist, dass diese Vermehrung mit und ohne Leukozytensteigerung auftritt, so ist eine direkte Entstehung aus den in der Nahrung verabreichten Puringruppen jedenfalls wahrscheinlicher als eine indirekte aus den Nukleinen der zerfallenden Leukozysten. Neben den Nukleinen der Nahrung kommen wahrscheinlich noch die Xanthinbasen in Betracht, wie dies Strauss und Eitner für die Extraktivstoffe des Fleisches nachwiesen.

Eine weiterer Beweis für die Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von dem Nukleingehalt der Nahrung kann darin erblickt werden, dass bei einer von Purinkörpern freien Nahrung eine Vermehrung der Harnsäure nicht auftritt, auch wenn der Stickstoffgehalt dabei ein hoher ist bzw. noch erheblich gesteigert wird (Hess und Schmoll, Kaufmann und Mohr).

Wir bezeichnen mit Burian und Schur diese aus den Nahrungspurinen hervorgehenden Purinkörper des Harns als die sogenannten exogenen Harnpurine. Jedoch werden die Nahrungspurine nach den genannten Autoren nicht gänzlich, sondern nur teilweise in Harnpurine übergeführt. Die Grösse dieses Anteils wechselt je nach der Natur des Nahrungspurins; dagegen ist sie unabhängig von dem Zustande des betreffenden Individuums. So

gehen von den Nukleinen des Muskels, der Leber und der Milz etwa die Hälfte in den Urin über: 100 g Rindfleisch oder Kalbfleisch enthalten ca. 0,06 g Purin-N und liefern etwa 0,03 g Purinstickstoff; 100 g Leber und 100 g Kalbsmilch geben bei 0,12 bzw. 0,16 g Purin-N eine Vermehrung von 0,06 bzw. 0,08 g im Harn. Etwas anders liegen die Werte beim Coffein: aus 100 g Kaffee mit ca. 0,2 – 0,22 g resultiert etwa der dritte Teil als Harn-Purin-N.

Allerdings macht diesen Angaben gegenüber mit Recht Minkowski darauf aufmerksam, dass sie mit einer gewissen Reserve aufgefasst werden müssen, insofern wir noch keine absolute Exaktheit verbürgende Methode der Purinkörper in der Nahrung besitzen.

Neben der Nahrung besitzen wir nun eine zweite Quelle für die Harnsäurebildung in den Nukleinen des Organismus, d. h. in den fortwährend in ihm zum Zerfall kommenden Kernsubstanzen, sogenannte endogene Harnpurinbildung nach Burian und Schur. Als massgebend für diesen Faktor gelten ihnen die am Gesunden bei einer Ernährung gefundenen Werte für die Harnpurine, welche frei von Nahrungspurinen war. Dieser Wert ist durchaus nicht mit dem Hungerwert der Harnsäureausscheidung identisch. Im Hunger treten Verhältnisse für die Harnsäurebildung ein, welche von der Norm abweichen. Einmal wird an Xanthinbasen reiches Material eingeschmolzen, (Muskeln etc.) und dadurch kann der Harnsäurewert eine Erhöhung erfahren; andrerseits wissen wir, dass bei fortgesetztem Hunger sich der Organismus auf ein niedrigeres Niveau der Stoffwechselvorgänge einstellt, dass eine haushälterische Wirtschaft stattfindet und es wäre möglich, dass dies auch für die Harnsäurebildung gelte: darum würde der Wert kleiner als in der Norm. Aus diesen Gründen ist ein etwaiger endogener Anteil der Harnpurinbildung am Hungernden nicht zu bestimmen.

Es zeigt sich nun, dass bei purinkörperfreier Nahrung das täglich ausgeschiedene Harnpurinquantum konstant blieb. Dabei war es gleichgültig, ob die Nahrung in ihrer Zusammensetzung (Verhältnis von Animalien und Vegetabilien) oder in ihrem N-Gehalt wechselte; auch Schwankungen des Kaloriengehalts erwiesen sich als belanglos. Die endogene Purinausscheidung ist also unabhängig

von Art und Menge der Nahrung; abhängig dagegen ist sie, ähnlich wie auch der Gesamtumsatz, von dem Zustande des Individuums; bei Ernährungsstörungen, welche im Zustand des Gesamtorganismus Veränderungen nach sich ziehen, wird gleichsinnig auch die endogene Bildung der Purinkörper beeinflusst. Bei einem und demselben Individuum ist der endogene Harnpurinwert, gleichförmige Lebensweise vorausgesetzt, konstant, dagegen können verschiedene Individuen auch unter den gleichen Lebensbedingungen einen recht verschiedenen Wert besitzen. Auf diese Weise würde sich eine einigermassen befriedigende Erklärung für die schon früheren Autoren (Salkowski, von Noorden) aufgefallene Tatsache finden, dass der Harnsäurewert für den einzelnen ein bestimmtes individuelles Gepräge zeigt und mit einer gewissen Zähigkeit festgehalten wird, dass also der individuelle Faktor für die Ausscheidungsgrösse eine erhebliche Rolle spielt.

Die Grösse der täglichen endogenen Harnpurinkörperausscheidung beziffern Burian und Schur auf etwa 0,1—0,2 Harnpurinstickstoff; der bei weitem überwiegende Teil davon wird als Harnsäure ausgeschieden; nur etwa $^1/_{50}$—$^1/_{10}$ als Xanthinbasen.

Ob der endogene Anteil der Harnsäureausscheidung wirklich so exakt zu bestimmen und abzutrennen ist, wie Burian und Schur wollen, muss, obzwar die Autoren den erhobenen Einwänden gegenüber (O. Löwi) mit gewichtigen Gründen dafür eintreten, noch abgewartet werden. Jedenfalls ist an der Tatsache, dass die Harnsäureausscheidung in der Hauptsache auf zwei Quellen zurückgeht, deren eine ausserhalb des Körpers selbst liegt, in der Nahrung, deren andre durch den Stoffwechsel der kernhaltigen Gewebe im Organismus gegeben ist, heute nicht zu zweifeln[1]). Aber auch hierbei dürfen wir nicht vergessen, dass unsre bisherigen Kenntnisse uns doch im wesentlichen nur über die Ausscheidungsgrösse dieser beiden Komponenten Aufschluss

---

1) In eben veröffentlichten Untersuchungen macht Burian noch auf eine andere, relativ ergiebige Quelle der endogenen Harnsäure aufmerksam, nämlich das Hypoxanthin des Muskels. Nach ihm ist der Purinbasengehalt der Leukocyten und der Kerne überhaupt ein relativ so geringer, dass schon eine Untergang in erheblichem Masse stattfinden müsste, um den ganzen endogenen Harnsäurewert zu erklären.

geben und nicht über das wirkliche Mass ihrer Bildung. Denn wir werden noch später zu besprechen haben, dass im Körper neben der Bildung der Harnsäure auch eine Zersetzung derselben Hand in Hand geht. Um aus der ausgeschiedenen Harnsäuremenge einen Rückschluss auf die gebildete zu machen, müssten wir daher einen Massstab für die Grösse der Zersetzungsfähigkeit des Organismus bzw. einzelner Organe desselben für die Harnsäure haben — und dazu fehlt uns vorläufig noch jeder Anhalt.

Ist nun aber die oxydative Bildung der Harnsäure aus Purinkörpern der einzige Weg oder ist eine synthetische Bildung der Harnsäure aus nukleinfreiem Material möglich?

Im Organismus des Vogels ist dies in der Tat der Fall (Minkowski, von Mach). Nun spielt aber im Stoffwechsel des Vogels die Harnsäure eine von der beim Säugetier zu verschiedene Rolle — sie nimmt den grössten Teil des Stickstoffs ein und bildet hier dasselbe Endprodukt des Stickstoffstoffwechsels wie der Harnstoff beim Säugetier — als dass man ohne weiteres auf eine Analogie in der synthetischen Bildung bei beiden schliessen könnte. Indessen ist es neuerdings Wiener gelungen, durch Verfütterung einer Reihe von Substanzen, die, wie die Milchsäure sich beim Vogel als harnsäurevermehrend erwiesen hatten, auch beim Menschen eine wenn auch geringe Steigerung der Harnsäureausfuhr zu erzielen. Wiener zieht daraus den Schluss, dass der Unterschied in der Harnsäurebildung zwischen Vogel und Säugetier kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller sei, dass auch der Säugetierorganismus, freilich nur in sehr beschränktem Masse die Fähigkeit besitze, aus harnstoff- und stickstofffreien Atomkomplexen Harnsäure aufzubauen, dass allerdings unter normalen Verhältnissen diese Art der Harnsäurebildung nur eine sehr nebensächliche Bedeutung habe.

Wiener stützt sich neben eigenen Experimenten besonders auf die Versuche von Rosenfeld und Orgler, in denen die Zufuhr grösserer Mengen von Fett und von Kohlehydraten eine sehr erhebliche Harnsäurevermehrung bewirkt hatte. Allerdings stehen die Resultate dieser Versuche bis jetzt vereinzelt da. Denn eine Reihe anderer Autoren (Horbaczewski und Kanera, Hermann, Kaufmann und Mohr) haben nach Fett- oder Zuckerzulage jedwede Aenderung in der Harnsäureausscheidung vermisst.

Wo findet nun die Bildung der Harnsäure im menschlichen Organismus statt?

Es sind eine Reihe von Organen, in die auf Grund experimenteller, zum Teil als unrichtig erwiesener, zum Teil falsch gedeuteter Befunde die Bildungsstätte verlegt worden ist.

Ursprünglich sollte die Niere diese Stätte sein (von neueren Autoren hält nur noch Kolisch daran fest), dazu ist dann später noch (Chrzonczewsky) das Bindegewebe bzw. die Bindegewebszellen und die Milz (Scherer u. a.) getreten.

Erst die Entdeckung Horbaczewskis von der Entstehung der Harnsäure aus den Nukleinen gewährte die Möglichkeit, dieser Frage experimentell näher zu treten und nicht nur auf den zufälligen Befund von Harnsäure in einem Organ diesem die Fähigkeit der Harnsäurebildung zu vindizieren.

Nachdem zuerst Horbaczewski nachgewiesen hatte, dass Milzpulpa und in geringem Grade auch der Leberbrei imstande seien, aus den Vorstufen der Harnsäure auf oxydativem Wege dieselbe zu bilden, allerdings unter Beteiligung von Fäulniserscheinungen, zeigten Spitzer und Wiener, dass in der Säugetierleber auch ohne Fäulnis ein oxydativer Harnsäurebildungsprozess vor sich geht, so dass es sich nicht nur um ein postmortales Phänomen dabei handelt, sondern um einen durch die Tätigkeit der lebenden Zelle veranlassten Vorgang. Daneben sind dann, wie weitere Untersuchungen von Wiener ergeben haben, auch Milz und Thymus, ja vielleicht alle nukleinhaltigen Organe befähigt, Harnsäure zu bilden.

Neben der Bildung der Harnsäure geht, wie schon oben erwähnt, im Organismus eine fortwährende Zerstörung derselben einher. Die Fähigkeit des Organismus, per os eingeführte Harnsäure zu zerstören, ist schon aus den oben erwähnten Versuchen von Wöhler und Frerichs, Weintraud, Burian und Schur ersichtlich; aber es erhebt sich weiterhin die Frage, ob der Organismus auch die in ihm gebildeten endogenen Komponenten zu zersetzen vermag und in welchem Umfange. Burian und Schur schliessen auf eine nachträgliche Zersetzung der intermediär gebildeten Harnsäure aus der Tatsache, dass bei Tieren, die bei purinkörperfreier Kost ernährt werden, die also nur endogene Harnsäure bilden, nach Nierenexstirpation Harnsäure im Blut nicht

nachweisbar ist. Dagegen wird Harnsäure auch nach Nierenexstirpation gefunden, wenn gleichzeitig die Leber, das hauptsächlichste Organ der Harnsäurezerstörung ausgeschaltet ist.

Die Spaltungsprodukte der Harnsäure sind bis jetzt mit Sicherheit noch nicht nachgewiesen; wenigstens ist nur gezeigt, dass im Tierkörper Harnsäure unter Bildung von Glykokoll zerfällt (Wiener). Was die von mancher Seite angenommene Entstehung von Oxalsäure als Zersetzungsprodukt der Harnsäure betrifft, so ist eine Beziehung der Oxalsäure zu den Nukleinen nicht ganz von der Hand zu weisen, da nach vermehrter Nukleinzufuhr in der Nahrung auch eine deutliche Zunahme der Oxalsäureausscheidung im Harn auftritt (Lüthje, Lommel). Aber für eine Entstehung der Oxalsäure aus zerstörter Harnsäure ist bis jetzt kein direkter Beweis vorhanden; im Gegenteil, in Organen, in denen nachweislich Harnsäure zerstört wird, tritt trotzdem eine Vermehrung von Oxalsäure als etwaige Folgeerscheinung nicht auf (Salkowski, Cipollina).

Und das gleiche gilt auch von Allantoin ($C_4H_6N_4O_3$): Auch hier ist direkt eine Entstehung des Allantoins bei Zersetzung der Harnsäure nicht nachgewiesen, wenngleich, wenigstens im Tierexperiment, durch Verfütterung von Nukleinsubstanzen eine starke Allantoinausscheidung erzeugt werden kann (Minkowski, Th. Cohn, Salkowski). Beim Menschen gelingt nicht einmal dies.

Ueber die Orte, an denen im Organismus die Harnsäurezersetzung stattfindet, wissen wir einiges durch die Untersuchungen der letzten Jahre (Jacobi, Spitzer, Wiener, Aseoli u. a.). An erster Stelle scheint die Leber in Betracht zu kommen, wenigstens bei Säugetieren, daneben werden noch Nieren und Muskeln harnsäurezerstörende Eigenschaften zugeschrieben. Allerdings sind dieselben nur an Organauszügen festgestellt und es wird immerhin noch eingehender Untersuchungen bedürfen, um zu konstatieren, inwieweit auch den lebenden Organen ein derartiges Vermögen zukommt. Hier liegt jedenfalls der Punkt, an dem die weitere Forschung des Harnsäurestoffwechsels anzusetzen hat und erst die Kenntnis der Zersetzungsgrösse der Harnsäure bzw. ihrer intermediären Zerfallsprodukte wird uns das volle Verständnis der Bedeutung der Harnsäure und ihrer Derivate ermöglichen.

Ueber die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung

unter physiologischen Umständen liegen eine grosse Anzahl von Beobachtungen vor, zum Teil sind sie uns, in ihren anscheinend wiedersprechenden Resultaten erst durch die neuere Auffassung von der eigenartigen Rolle der Harnsäure im Stoffwechsel und ihrer Entstehung aus den Nukleinen verständlich geworden.

Wir beginnen mit der Nahrung: Fleischdiät steigert die ausgeschiedene Harnsäuremenge mehr als vegetabilische Nahrung, aber durchaus nicht in demselben Verhältnisse, als die Ausscheidung des Harnstoffes. Das Fleisch an sich ist zwar nucleinarm, enthält aber verhältnismässig beträchtliche Mengen freier Xanthinbasen. Unter den Fleischsorten gibt es jedoch bestimmte, deren Genuss eine ganz exzeptionelle Harnsäurevermehrung im Urin zur Folge hat: Das sind die an Nukleinen besonders reichen Fleischsorten wie Thymus, Milz, Leber, Gehirn, Nieren etc. (Weintraud, Umber, P. Mayer u. a.)

Bei fleischfreier Kost stellt sich (Pfeil) der gesunde Mensch auf ein bestimmtes Quantum täglicher Harnsäureausscheidung ein, das nur geringen Schwankungen unterliegt. Auch durch die Einfuhr völlig N-freier Kost gelingt es nicht, diesen Harnsäurewert herabzudrücken. Er betrug 0,308 g bei fleischfreier, 0,285 g bei N-freier Diät. Die Werte bei N-haltiger fleischfreier Kost können also als die Minimalwerte betrachtet werden.

Von sonstigen vorwiegend eiweisshaltigen Nahrungsmitteln sind Eier ohne jeden Einfluss auf die Harnsäureausscheidung (Hess und Schmoll); der Grund liegt, wie schon oben erwähnt, darin, dass Eier keine Purinstoffe enthalten. Ebenso purinkörperfrei ist die Milch; Milchdiät lässt ebenfalls die Harnsäureausscheidung unbeeinflusst, oder vermindert sie sogar (Laqueur, Umber u. a.). Ebenso wirkt das Kasein. Auch von manchen künstlichen Eiweissnährpräparaten gilt das gleiche; besonders evident erweist sich die Harnsäureverminderung beim Eukasin und von pflanzlichen Eiweisspräparaten beim Roborat (Löwy und Pickardt).

Was die stickstofffreien Nahrungsmittel betrifft, so lauten für das Fett die Angaben widersprechend. Wir haben schon oben hervorgehoben, dass die meisten Autoren einen Einfluss von Glycerin und Fett auf die Harnsäureausscheidung vermissen. Nur Rosenfeld und Orgler gaben eine Zunahme der Harnsäuremenge nach

Fettzulagen an; allerdings war dieselbe trotz grosser Fettmengen nicht bedeutend.

Auch für die Kohlehydrate giebt die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Autoren an, dass die Harnsäureausfuhr nicht im Sinne einer Erhöhung beeinflusst wird, meistens sogar sinkt.

Von Getränken ist zunächst der Einfluss des gewöhnlichen Wassers auf die Harnsäureausscheidung mehrfach untersucht, allerdings namentlich von älteren Autoren (Genth u. a.) mit unzureichenden Methoden, worauf die Angabe, dass reichliches Wassertrinken die Harnsäureausscheidung fast zum Verschwinden bringen soll, wohl zurückzuführen ist. Nach neuen Arbeiten (Laqueur, Zagari und Pace) soll sogar eine geringfügige Vermehrung als Folge von Wasserzufuhr resultieren, anscheinend, indem eine bessere Ausschwemmung geringer liegen gebliebener Mengen stattfindet. — Nicht viel grösser ist die Wirksamkeit der alkalischen Wässer; ebenso wie die Alkalien überhaupt, vermögen sie, empirisch abgeleiteten Vorstellungen entgegen, wenigstens bei Gesunden die Harnsäureausscheidung im Urin nur wenig zu verändern, meist im Sinne einer Vermehrung.

Inwieweit der Alkohol den Harnsäurestoffwechsel, an der Ausscheidung im Urin gemessen, beeinflusst, ist bis jetzt nicht mit Sicherheit zu sagen. Im Tierexperiment ist eine deutliche Steigerung konstatiert (Chittenden, Tibald); aber die Uebertragung dieser Resultate auf den Menschen ist wohl kaum statthaft. In der Tat ist auch von den meisten Autoren beim Menschen entweder keine Veränderung gefunden, oder eine so geringe Vermehrung (Rosenfeld, Hermann), dass sie noch innerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegt; manche Untersucher finden sogar eine deutliche Herabsetzung (v. Jaksch, Laqueur). Da überdies nur eine ganz geringe Anzahl der Experimentatoren die Anforderungen erfüllt hat, die bezüglich der Bestimmung der Nahrung an einen modernen Stoffwechselversuch zu stellen sind, die Purinsubstanzen in derselben überhaupt nicht analysiert sind, so müssen wir vorläufig die Frage mit einem non liquet beantworten.

Kaffee und Tee enthalten zwar im Coffein und Theobromin Purinkörper, also direkte Vorstufen der Härnsäure. Aber sie steigern nicht die Ausscheidung der Harnsäure selbst, sondern nur

die der Purinbasen (Bondzynski und Gottlieb, Albanese, Krüger und Schmidt u. a.).

Ob die aktive Muskelarbeit auf die Harnsäureausscheidung vno Einfluss ist, darüber sind die Angaben schwankend. Laquer, Robin finden eine geringe Verminderung, Herter und Smith, Kolisch u. a. eine Erhöhung. Nach Siven erklärt sich der Unterschied in der Harnsäureausscheidung bei Nacht und bei Tage, wo sie beträchtlich höher ist, aus dem Wegfall der Muskelbewegungen.

Ganz neue Gesichtspunkte über die Beziehungen zwischen Muskelarbeit und Harnsäureausscheidung eröffnen vielleicht Untersuchungen von Burian, deren Nachprüfung allerdings noch aussteht. Nach ihnen ist, wie schon oben erwähnt, das im lebenden Muskel relativ reichlich enthaltene und ununterbrochen von ihm gebildete Hypoxanthin eine wesentliche Quelle der Harnsäure. Prüft man den Einfluss der Muskelarbeit innerhalb ganz kurzer Zeitperioden, so zeigt sich denn in der Tat eine verhältnismässig beträchtliche Steigerung der Harnsäureausfuhr. In längeren Perioden, etwa innerhalb 24 Stunden nach der Muskelleistung, kommt jedoch dieser Effekt nicht deutlich zum Ausdruck, weil der Steigerung eine wesentliche Herabsetzung folgt und sie dadurch mehr oder weniger völlig ausgeglichen wird. Jedenfalls ist nach Burian die Muskelmasse auf den individuellen Wert des endogenen Harnsäureanteils von massgebendem Einfluss.

Die Wirkungen passiver Bewegungen und der Massage auf die Harnsäureausscheidung sind nicht untersucht; indessen ist nach Analogie der Erfahrungen über ihre geringe Wirkung auf den Stoffumsatz im allgemeinen ein erheblicher Einfluss nicht anzunehmen.

4. Die anderweitigen N-haltigen Abbauprodukte (der sogenannte N-Rest) und die Verteilung des Stickstoffs im Harn.

Aeltere Untersuchungen vermochten uns einen Aufschluss über die nicht als Harnstoff, Harnsäure und Ammoniak den Körper verlassenden Abbauprodukte von Eiweiss nur in unvollkommener Weise zu geben, indem mangels einer geeigneten Methodik diese

Körper nicht direkt bestimmt, sondern nur indirekt durch Differenzrechnung gefunden wurden. Uebrigens sind auch die Resultate nicht miteinander vergleichbar, da namentlich der Harnstoff von den einzelnen Autoren in sehr verschiedener Weise ermittelt wurde. Es erscheint daher unnötig, auf alle derartigen Angaben noch im einzelnen zurückzukommen, da grade auf diesem Gebiet sich grössere Umwälzungen in der Physiologie und besonders auch in der Pathologie des Stoffwechsels vorzubereiten scheinen.

Vor allem ist es eine Gruppe in dem sogenannten N-Rest, die der Amidosäuren, die sich durch neuere Methoden besser abgrenzen lässt und die namentlich für die Pathologie, für das Studium abnormer intermedärer Produkte der Eiweissspaltung eine grosse Bedeutung zu gewinnen verspricht. Für den normalen Harn kommen hier besonders das Glykokoll, Taurin und Abkömmlinge des Cystins in Betracht, für den pathologischen neben den genannten das Leucin, Tyrosin, Lysin etc., denen wir noch mehrfach begegnen werden. Die Verfahren von Pfaundler, Krüger-Schmidt, Fischer und Bergell gestatten eine gesonderte Bestimmung dieses Amidosäurenstickstoffs, wobei allerdings zu bemerken ist, dass wahrscheinlich ausser den Amidosäuren weitere noch unbekannte Körper in ihm enthalten sind.

Untersuchungen, die an normalen Harnen nach diesem Gesichtspunkte ausgeführt worden sind, sind bis jetzt nicht allzu zahlreich, während unter den verschiedensten pathologischen Bedingungen schon eine Reihe von Einzelbefunden gemacht worden ist, von Jaksch, Halpern, Erben u. a., bis jetzt allerdings noch ohne verbindendes geistiges Band und nur als Bausteine für weitere Studien.

Am normalen Harn fand Pfaundler bei gemischter Kost etwa 78,2 % als Harnstoff, 4,76 % des Gesamtstickstoffs als Amidosäuren. Krüger und Schmidt sehen den Amidosäurenstickstoff zwischen 2,5 und 6 % schwanken. A. Landau gibt bei Gesunden 2,89 % an.

Die Gesamtverteilung des Stickstoffs stellt sich bei Gesunden nach Hammarsten etwa folgendermassen:

Harnstoff-N	84—96 %
NH_3-N	2— 5 %
Harnsäure-N	1— 3 %
N-Rest (sog. Extraktivstickstoff)	7—12 %

Camerer findet bei Erwachsenen Schwankungen des Harnstoff-N zwischen 84 und 87,9 %.

Doch scheint es nach Untersuchungen von Ascoli und Gracia, als ob der relative Harnstoffkoeffizient des Harnes, d. h. der Prozentsatz, in dem der Stickstoff des Harnstoffs sich am Gesamtstickstoff beteiligt, unter physiologischen Verhältnissen niedriger liege, als es nach diesen und andern — nicht erwähnten — Befunden anzunehmen wäre.

Die Art des genossenen Eiweisses hat keinen erheblichen Einfluss auf die N-Verteilung im Harn. Nur der Aminosäurestickstoff scheint hierbei (Landau) etwas grösseren Schwankungen zu unterliegen, und zwar verursacht Fleischnahrung den grössten, Kaseinnahrung den geringsten Gehalt davon.

Ueber- und Unterernährung, wenigstens solche in nicht zu bedeutendem Masstabe, vermögen die N-Verteilung nicht nachweisbar zu alterieren.

Unter den anderen N-haltigen Abbauprodukten, die in dem sogenannten N-Rest enthalten sind und isoliert bestimmt werden können, verdienen noch Berücksichtigung das Kreatin und sein Anhydrid, das Kreatinin. Beide haben zunächst eine exogene Quelle, die Nahrung. Eine an Kreatin sehr reiche, also insbesondere Fleischnahrung, erhöht auch die Ausscheidungsgrösse. So fand Macleod bei Fleischdiät pro Tag 2,09 g Kreatinin, bei einer an Kreatin sehr armen Nahrung dagegen nur etwa die Hälfte.

Daneben existiert aber noch eine endogene Entstehungsart, wie schon aus der Tatsache ersichtlich, dass das Kreatinin niemals völlig aus dem Urin verschwindet, auch bei fast kreatinfreier Nahrung der Wert noch, wie oben erwähnt, ein relativ hoher ist. Diese Quelle stellt das Kreatin des Muskels dar. Allerdings wird der grösste Teil des in den Muskeln befindlichen Kreatins als Harnstoff ausgeschieden. Damit stimmt überein, dass die Steigerung des im Harn bei forzierter Muskelarbeit erscheinenden Kreatinins nur eine geringe ist und dass bei Personen mit von vornherein geringer Entwickelung der Muskulatur oder auch bei pathologischer Atrophie derselben die endogenen Kreatininmengen nicht wesentlich gegenüber der Norm abweichen. Indessen haben wir, speziell nach den Untersuchungen von Gregor, der nachwies, dass die Kreatininausscheidung nach Muskelbewegung sich nur darum häufig

dem Nachweis entzieht, weil sie sehr verspätet einsetzt, in dem Kreatinin wohl das Endprodukt eines spezifischen Stoffwechselprozesses zu sehen, ähnlich wie bei der Harnsäure: das endogen gebildete Kreatinin stellt nicht sowohl eine Vorstufe des Harnstoffes dar, auch kein direktes Zerfallsprodukt des Eiweisses, sondern das Produkt des Muskelstoffwechsels. Warum allerdings nur ein kleiner Teil des reichlichen Kreatins der Muskeln unverändert den Stoffwechsel passiert, entzieht sich bis jetzt noch unserer Kenntnis.

Das Kreatin der Nahrung wird im Gegensatze hierzu fast quantitativ wieder ausgeschieden, so dass es eine Bedeutung für den Stoffwechsel bzw. für die Ernährung nicht besitzt. Eine Umwandlung zu Harnstoff kommt jedenfalls nicht vor.

5. Die Hippursäure.

Die Hippursäure nimmt unter den N-haltigen Produkten des Eiweisstoffwechsels deshalb eine Sonderstellung ein, weil sie das Beispiel einer Synthese im Organismus darstellt, nämlich von Benzoesäure und Glykokoll.

Zu ihrer Bildung im menschlichen Stoffwechsel ist also zunächst die Einfuhr oder Entstehung von Benzoesäure notwendig, da der andere Paarling, das Glykokoll, als ein Abkömmling von Eiweiss bzw. von leimgebenden Substanzen stets im Organismus vorhanden ist. Mit der Nahrung, wenigstens der pflanzlichen, werden nun eine Reihe von aromatischen Körpern eingeführt, aus denen sich, teils durch Oxydation, teils durch Reduktion Benzoesäure bildet. Diese Art der Herkunft der Benzoesäure gilt namentlich für das herbivore Tier; beim karnivoren ist ausserdem die Benzoesäure ein Produkt der Eiweissfäulnis, an erster Stelle der im Darm eintretenden (Lehmann, Salkowski u. a.). Die Grösse der Hippursäureausscheidung beim Menschen wird also im wesentlichen von zwei Faktoren abhängen, der Nahrung und der Intensität der Fäulnisprozesse im Darm.

Ueber die Menge der täglich ausgeschiedenen Hippursäure schwanken die Angaben, zum Teil wohl deshalb, weil es an einer absolut sicheren Methode bis jetzt noch fehlt. Lewin[1]) findet

1) Zeitschr. f. klin. Med. 42, daselbst s. auch die Literatur.

pro Tag zwischen 0,1 und 0,3 g; vermehrte Zucker- und besonders Eiweisszufuhr können durch Vermehrung der Zersetzungen im Darm diese Grösse erheblich steigern. Rem Pici[1]) gibt einen Mittelwert von 0,2355 g an. Die Einfuhr von Benzoesäure lässt diesen Wert beträchtlich in die Höhe schnellen, aber nicht in dem Masse, als der eingeführten Benzoesäure entspricht..

Die Bildung der Hippursäure erfolgt in erster Reihe durch die Nieren, wahrscheinlich aber auch in anderen Organen. Mit der synthetischen Bildung geht aber in der Niere gleichzeitig eine Spaltung einher. Dieselbe wird durch ein Ferment bewirkt und dieser Umstand lässt es erklärlich erscheinen, warum bei Nierenerkrankungen, trotz Ausfalles eines mehr oder minder grossen Teils von Parenchym, eine Verminderung der im Harn erscheinenden Hippursäure nicht zu erfolgen braucht.

6. Die Harnfarbstoffe.

Unter ihnen ist noch Entstehung, Bedeutung und Ausscheidungsgrösse am meisten erforscht das Urobilin, das unter normalen Verhältnissen in Mengen bis etwa 20 mg entleert wird. Es entsteht einmal überall da, wo Hämoglobin zerstört wird. Daneben ist die Möglichkeit seiner Bildung in der Leber, in den Geweben, im Darmkanal, speziell im Dickdarm gegeben. Da es ebensowenig, wie die übrigen Harnfarbstoffe bis jetzt eine Bedeutung für den eigentlichen Stoffwechsel besitzt, höchstens klinisch sein vermehrtes Vorkommen nach Blutungen, bei fieberhaften Erkrankungen, bei Leber- und Darmaffektionen, sowie in Carcinom interessiert, begnügen wir uns mit diesen Andeutungen.

7. Die aromatischen Substanzen.

Von dem Eiweiss, welches im Organismus umgesetzt wird, unterliegt ein Teil bakterieller Zersetzung. Aus derselben gehen neben den Amidosäuren, welche sich dabei bilden, wie Leucin, Asparaginsäure u. a., die sogenannten aromatischen Substanzen hervor, die Abkömmlinge des Benzols darstellen: das Phenol, Kresol, Indol, Skatol, Tyrosin u. a. m.

---

1) Zitiert nach Maly, Jahresbericht 1903.

Die ersteren vier genannten unterliegen im Organismus einer Paarung mit Schwefelsäure und werden dadurch ihrer Giftigkeit beraubt. Sie erscheinen im Harn als Aetherschwefelsäuren. Anstelle der Schwefelsäure tritt in entgiftender Eigenschaft mitunter die Glykuronsäure.

Der Entstehungsort dieser Fäulnisprodukte des Eiweisses ist der Darmkanal; die Paarung der in den Stoffwechsel gelangten mit Schwefelsäure scheint nach neuen Untersuchungen (Embden und Glässer u. a.) nicht an ein einzelnes Organ geknüpft zu sein, sondern in verschiedenen erfolgen zu können: In erster Reihe beteiligt sich an dem Entgiftungsprozess die Leber, in weit geringerem Grade dann Lunge und Niere. In Muskel und Darm dagegen findet, wenigstens nach Versuchen an überlebenden Organen, eine Synthese der aromatischen Körper zu Aetherschwefelsäuren nicht statt.

Ist der Ursprung der aromatischen Körper im Darm auch unbestritten, so ist dagegen fraglich, inwieweit die Menge der ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren ein Massstab für die Intensität der Eiweissfäulnis im Darm bildet.

Dazu ist zu bemerken, dass zunächst, wie schon oben erwähnt, nicht nur die Schwefelsäure, sondern auch die Glykuronsäure an der Paarung dieser Produkte Anteil nimmt. Des weitern verläuft die Fäulnis der Eiweisskörper durchaus nicht immer in der gleichen Weise und bis zu denselben Endprodukten. Und endlich spielt nicht nur die Menge der gebildeten Körper bei ihrer Ausscheidung mit, sondern entscheidend ist auch der Zustand des Darmkanals selbst, insofern von ihm die Resorptionsgrösse der Fäulnisprodukte abhängt, die ja für die Ausscheidungsgrösse das eigentlich bestimmende Moment abgibt.

Man kann also nicht verlangen, dass bei einer bestimmten Kost auch die Menge der ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren eine konstante ist.

Von Bedeutung für dieselbe ist die Nahrung.[1])

Was zunächst das Eiweiss betrifft, so steigt in der Regel mit grösserem Eiweissgehalt derselben auch die Menge der Aether-

1) Die neuere Literatur hierüber s. bei Backmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44.

schwefelsäuren; indessen besteht eine bestimmte Proportion zwischen beiden nicht.

Zwischen vegetabilischem und animalischem Eiweiss ist hinsichtlich des Grades der Fäulnis ein Unterschied nicht vorhanden. Allerdings ist die Menge der gebildeten Fäulnisprodukte, an der Aetherschwefelsäure gemessen, bei Milchnahrung am geringsten: indessen scheint dabei nicht sowohl die besondere Art des Eiweisses (Kasein) bzw. seine geringere Steigung zur Fäulnisbildung als vielmehr eine gewisse antiseptische und die Darmperistaltik erhöhende Wirkung des Milchzuckers eine Rolle zu spielen.

Fett scheint die Eiweissfäulnis im Darm, wenigstens unter normalen Verhältnissen, zu befördern. Dagegen sind die Kohlehydrate ohne steigernden Einfluss auf die Eiweissfäulnis; eher tritt noch eine gewisse hemmende Wirkung ein.

Unter den Produkten der Eiweissfäulnis ist eins besonders leicht nachweisbar. Darum hat es seit langem sowohl klinisches Interesse erregt, als auch für theoretische Stoffwechselfragen Bedeutung erlangt. Es ist das Indikan. Dasselbe wird aus dem Indol, dem Produkt der bakteriellen Eiweisszersetzung im Darm gebildet; das auf diese Weise zunächst entstandene Indoxyl tritt, teils an Schwefelsäure, teils an Glykuronsäure gebunden in den Harn über. Gewöhnlich überwiegt der erstere Anteil, besonders bei eiweissreicher Kost.

Die Rolle des Indikans im Stoffwechsel ist in zwei Richtungen gesucht worden: die erste ist unbestritten. Sicherlich ist es ein Produkt und gleichzeitig ein gewisser Massstab der Eiweissfäulnis im Darmkanal, sowohl der durch die harmlosen Saprophyten, die denselben bewohnen, bedingten als auch der pathogenen Keimen zuzuschreibenden. Bei der quantitativ geringen Menge von Eiweiss, die im Darmkanal auf bakteriellem Wege zersetzt wird, ist demgemäss unter normalen Umständen die ausgeschiedene Menge Indikan nur klein; sie hängt von dem Eiweissgehalt der Nahrung und gleichzeitig auch von dem Verhältnis ab, in dem stickstofflose Bestandteile der Nahrung beigemischt sind; die Kohlehydrate üben, wie erwähnt, bis zu einem gewissen Grade eine hemmende Wirkung auf die Eiweissfäulnis aus.

Ob dagegen auch unabhängig von der bakteriellen Zersetzung in den Geweben, also im intermediären Stoffwechsel eine

Indolbildung aus zerfallendem Organ-Eiweiss erfolgt, darüber schwanken die Ansichten. Nachdem von klinischer Seite, besonders von Senator, wiederholt auf diese möglichen Quellen der Indoxylbildung hingewiesen worden ist, ist neuerdings versucht worden, experimentell durch toxischen Eiweisszerfall Indikanurie hervorzurufen, die unabhängig von einer Darmstörung sein soll (Harnack und v. der Leyen, Blumenthal und Lewin, Blumenthal und Rosenfeld u. a.). Indessen sind andere Untersucher (P. Mayer, Ellinger und Scholz) zu dem entgegengesetzten Resultat gelangt. Und auch in den mit einer erhöhten Eiweisszersetzung einhergehenden pathologischen Affektionen, die vermehrten Indikangehalt aufweisen, sind Verstärkungen der Fäulnisprozesse im Magen- und Darmkanal nicht mit Sicherheit abzulehnen. Wir kommen darauf gelegentlich zurück. Die Möglichkeit einer histogenen Entstehung des Indikans ist nicht völlig zu leugnen; bewiesen ist aber bis jetzt für die Norm nur die zuerst von Jaffé behauptete intestinale Herkunft.

Anhang: Die (flüchtigen) Fettsäuren.[1]

Sie verdanken vorwiegend der Eiweissfäulnis ihre Entstehung und zwar durch Bakterientätigkeit im Darmkanal, aber auch bei anderweitigen Fäulnisvorgängen; daher rechtfertigt sich eine kurze Betrachtung derselben an dieser Stelle.

Die Menge, in der sie durch die Nieren ausgeschieden werden, ist abhängig von der Nahrung. Eiweissnahrung erhöht sie beträchtlich. Ueber die Kohlehydrate lauten die Angaben verschieden. Die Fettnahrung scheint von keinem erheblichen Einfluss zu sein.

Die Ausscheidungsgrösse der Fettsäuren steht sicherlich in keiner Beziehung zu dem Grade ihrer Bildung. Die überwiegende Menge der mit der Nahrung eingeführten bzw. im Intestinaltraktus durch Gärung gebildeten Fettsäuren wird im Stoffwechsel auf dem Wege vom Darm zur Niere umgeformt bzw. verbrannt. Bei dieser Umformung spielt die Tätigkeit von Organen, vor allem der Leber, eine bedeutungsvolle Rolle.

Es kann also aus der Menge von Fettsäuren, die im Harn

---

1) S. von neuen Arbeiten bes. Strauss und Philippsohn, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40 und F. Rosenfeld Deutsche med. Wochenschr. 1903.

erscheinen, kein direkter Schluss auf den Umfang und die Intensität der Fäulnisprozesse im Darm, speziell der Eiweissfäulnis, gemacht werden, da neben den Verhältnissen im Darmkanal auch die des allgemeinen Stoffwechsels die Ausscheidungsgrösse bedingen.

8. Der Schwefel.

Da das Eiweissmolekül schwefelhaltig ist, so muss bei dem Zerfall von Eiweiss Schwefel frei werden. Die Schwefelverbindungen, die im Stoffwechsel aus dem Organismus herausgeschafft werden, und zwar in der Hauptsache durch die Nieren, entstammen daher, falls nicht aus medikamentösen oder sonstigen Gründen Schwefelpräparate eingeführt worden sind, dem Organ- oder dem Nahrungseiweiss.

Der Schwefel des Harnes tritt auf

1. in Form von Sulfaten,
2. als Aetherschwefel,
3. als sogenannter neutraler Schwefel. Unter letzterem versteht man seit Salkowski eine Gruppe organischer Schwefelverbindungen (Cystin, Rhodankalium, Taurocholsäure), bei denen die Oxydation nicht so weit vorgeschritten ist, wie bei den ersten Gruppen.

Bei gemischter Kost stellen sich nach Freund die Mengenverhältnisse folgendermassen:

als Sulfatschwefel	werden ausgeschieden	2,2 g
„ Aetherschwefel	„ „	0,2 g
„ Neutraler Schwefel	„ „	0,2 g.

Das prozentuale Verhältnis, in welchem der neutrale Schwefel an der Gesamtmenge desselben teil nimmt, kann beim Gesunden innerhalb erheblicher Grenzen schwanken. Aeltere Autoren geben zwischen 15 und 30 % an; neuerdings finden Harnack und Kleine 19—24 %. Von Einfluss darauf ist die Nahrung — so vermögen Alkalien die Ausscheidung zu steigern — und die Individualität. Ein Masstab für verringerte oxydative Energie im Organismus, wie man früher annahm, ist jedenfalls im Verhältnis des oxydierten zum nicht oxydierten Schwefel nicht gegeben.

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Schwefels steht in Beziehung zu dem Eiweissumsatz; sie geht im grossen und ganzen

derselben proportional. Für den neutralen Schwefel allein ist dies nicht in demselben Umfange der Fall: So fand z. B. Heffter bei Brotnahrung 33 % neutralen Schwefels von der Gesamtmenge, bei Fleischnahrung, wo der Eiweissumsatz doch wesentlich grösser ist, nur 16 %. Neuerdings macht Benedict mit Nachdruck auf dieses Missverhältnis aufmerksam und gibt der Anschauung Raum, ob nicht der mangelhaft oxydierte Schwefel das Resultat eines ganz selbständigen Stoffwechsels wäre, der, wie der Nukleinabbau im Organismus seine eigenen Nebenwege geht. Ein gewisser Parallelismus zwischen Ausscheidung von Nukleinsubstanzen und neutralem Schwefel ist sicherlich nicht von der Hand zu weisen (Schmidt).

Die Kurven der Gesamtschwefelausscheidung und der Eiweissausfuhr verlaufen allerdings auch nur bis zu einem gewissen Grade in einer und derselben Richtung. Die Konstanz des Verhältnisses zwischen N-Ausfuhr, die für uns ein Masstab für die Eiweissausfuhr ist und Schwefel, hängt von der Art der Eiweissubstanzen in der Ernährung ab. Der N-Gehalt ist ein ziemlich gleichmässiger; der Schwefelgehalt schwankt dagegen innerhalb weiter Grenzen, so dass es sich nicht empfiehlt, ihn zur Berechnung des Gesamteiweisstoffwechsels zu benutzen.

9. Die Oxalsäure.

Wir betrachten die Oxalsäure an dieser Stelle, obzwar, wie wir sehen werden, die frühere Ansicht, als ob sie ein Abkömmling des Eiweisses ist, stark erschüttert ist. Immerhin hat sie eine Beziehung zu Stoffen, die dem Eiweiss ausserordentlich nahe stehen.

Ueber ihre lange umstrittene Stellung im Stoffwechsel haben uns die letzten Jahre verwertbares Material geliefert, welches die Frage der Klärung jedenfalls näher bringt, ohne sie definitiv zu entscheiden.

Fin Teil der Oxalsäure, die in den Se- und Exkreten erscheint, entsteht jedenfalls aus der Nahrung. Und zwar kommen dafür hauptsächlich die pflanzlichen oxalsäurereichen Nahrungsmittel wie Spinat, Spargel, Obst, ferner Tee, dann Leim und leimgebende Substanzen in betracht. Durch Zufuhr derartiger Oxalsäurebildner kann die im Harn ausgeschiedene geringe Oxalsäuremenge verhält-

nismässig beträchtlich gesteigert werden (Pierallini, Beckhofen u. a.). („alimentäre Oxalurie“). Eine Resorption verfütterter Oxalsäure findet also statt, allerdings bleibt der bei weitem grösste Teil unresorbiert im Darm und wird dort als oxalsaures Calcium durch die Wirkung der Darmbakterien zersetzt (Klemperer und Tritschler).

Oxalsäure entsteht aber im Organismus auch bei Fütterung mit Fleisch und Fett, sowie im Hunger (Auerbach, Mills, Lüthje, Lommel u. a.). Bei völlig oxalsäurefreier Nahrung (Milch, Eier, Butter, Rahm) fanden Mohr und Salomon immer noch einige Milligramm Oxalsäure im Harn. Ob aber das Eiweiss die Quelle dafür abgibt, ist zum mindesten fraglich. Die nach Fleischfütterung ausgeschiedene Oxalsäure ist dafür nicht beweisend, da sie auch aus dem Kreatinin stammen kann. Salkowski sah jedenfalls in Fütterungsversuchen mit Eiweiss (Eucasin), dass die Oxalsäure nicht zu-, sondern abnahm; nach mehreren Autoren ist die Quelle derselben in den Nukleinen bzw. Nukleoalbuminen zu suchen, nach andern (Klemperer) kommt neben dem Kreatinin besonders das Glykokoll in Frage.

Grade als ein Abkömmling des Leims und der leimgebenden Gewebe bzw. als ein Zwischenprodukt der regressiven Metamorphose derselben erscheint bei der Bedeutung, die erstere für die Oxalsäureausscheidung haben, das Glykokoll als eine naheliegende Quelle der Oxalsäurebildung, und in der Tat konnte Klemperer zeigen, dass nach Fütterung mit Glykokoll die Menge der Oxalsäure in den Sekreten ansteigt. Auch in der Galle enthaltene Glykocholsäure, die bei ihrer Spaltung Glykokoll bildet, ist als Oxalsäurebildner anzusprechen, sodass möglicherweise ein Teil der Oxalsäure aus den resorbierten Bestandteilen der Galle stammt.

Die eventuelle Herkunft aus den Nukleinen legt auch Beziehungen zwischen Harnsäure- und Oxalsäurebildung nahe. In Versuchen am Menschen ist aber bis jetzt ein Zusammenhang nicht ersichtlich gewesen. Dagegen fand Cipollina, dass gewisse Organe, wie Milz, Leber, Muskeln, aus Oxalsäure Harnsäure zu bilden imstande waren. Im Tierexperiment wenigstens gelang es Montuori, durch Oxalsäurefütterung eine Steigerung der Harnsäureausscheidung durch die Nieren zu erzielen.

Ueber das Schicksal der Oxalsäure im Stoffwechsel

sind die Meinungen noch geteilt. Sicher ist, dass etwa $^4/_5$ aller verfütterten Oxalsäure verschwinden. Werden dieselben nun im Organismus verbrannt? Die Möglichkeit dafür liegt nach den Versuchen von Salkowski und Cipollina vor. Nach Montuori ist es besonders die Leber, die innerhalb gewisser Grenzen Oxalsäure zu zersetzen imstande ist. Andrerseits lässt sich zeigen, dass durch Bakterien und Fermente im Darm eine ausgiebige Zerstörung der Oxalsäure bzw. des oxalsauren Kalkes erfolgt. Bei Umgehung des Darmkanals infolge subkutaner Darreichung von reiner Oxalsäure wird dieselbe quantitativ wieder durch die Nieren ausgeschieden, wie Klemperer nachwies. Das würde in der Tat dafür sprechen, dass an dem Verschwinden der Oxalsäure hauptsächlich der unresorbierte Darmanteil beteiligt ist und eine Zersetzung im Stoffwechsel wenigstens zur Erklärung nicht herangezogen zu werden braucht.

B. Die Fette.

1. Verdauung und Resorption der Fette.

Die Fette, die wir in der Nahrung aufnehmen und die zum grössten Teil dem Tierreich und zum kleineren dem Pflanzenreich entstammen, sind in der Hauptsache Gemenge von Olein, Palmitin und Stearin. Nur im Milchfett, das in seiner Zusammensetzung von den übrigen tierischen Fetten wesentlich verschieden ist, sind ausserdem noch Buttersäure, Kapron-, Kaprin- und Kaprylsäure enthalten. Chemisch stellen die Fette Fettsäureester des Glyzerins (Triglyzeride) dar.

Der Magensaft spielt bei der Verarbeitung der Fette eine verhältnismässig geringe Rolle. Nur aus Emulsionen vermag im Magensaft durch die Wirkung eines fettspaltenden Fermentes das Fett in Fettsäuren und Glyzerin gespalten zu werden (Vollhard). Auf Fette in nicht emulgierter Form hat der Magensaft keinen Einfluss, dieselben unterliegen dem spaltenden Einfluss des Pankreas und der Galle; inwieweit beide sich in diese Wirkung teilen und ob alles Fett vor seiner Resorption gespalten sein muss, ist bis jetzt nicht mit Sicherheit entschieden.

Im Dünndarm werden die Fette in eine Emulsion gebracht und zwar wird diese Entstehung beschleunigt durch das fett-

spaltende Ferment des Pankreas, durch das Steapsin. Wie man bisher annahm, können auch schwer schmelzbare Fette, die nicht in Emulsionsform übergeführt werden, resorbiert werden. Nach neueren Untersuchungen von Pflüger werden die Fette jedoch nur in gelöster Form resorbiert. Bei Ueberführung in die lösliche Form ist hauptsächlich die Galle beteiligt. Das fein verteilte Fett wird von den Darmzottenepithelien aufgenommen, vielleicht unter dem Einflusse der Galle, die auf die Epithelien einen Reiz ausübt bzw. die zur Aufnahme notwendigen protoplasmatischen Bewegungen auslöst. Schon während der Resorption werden die aus den Fetten abgespaltenen Fettsäuren und Seifen unter Paarung mit Glyzerin wieder in Neutralfett übergeführt und erscheinen im ductus thoracicus als solche. Eine Resorption in Seifenform wäre, wenigstens in grossem Umfange, unmöglich, weil die Seifen in das Blut übergehen und dort als schwere Herzgifte wirken würden.

Der Weg, auf dem die Resorption des Fettes aus der Darmhöhle erfolgt, geht durch die Lymphbahnen; unmittelbar nach der Resorption wird die Darmlymphe milchig und kann bis 8 % Fett enthalten. Durch den ductus thoracicus strömt es dem Blut zu und wird in demselben wahrscheinlich durch das Lezithin in Lösung gehalten; auf dem Blutwege wird es den Organen zugeführt. Die Resorbierbarkeit der einzelnen Fettarten ist eine verschiedene; sie hängt von ihrer mehr oder weniger flüssigen Konzentration und von dem Schmelzpunkt ab.

Je flüssiger die Fette, d. h. je reicher sie an Olein sind, und je niedriger ihr Schmelzpunkt, ist, um so besser werden sie resorbiert. So wird z. B. Schweinefett weit besser ausgenutzt als Hammel- oder Rinderfett. Fette, deren Schmelzpunkt erst über 50° liegt, verlassen zum grossen Teil unbenutzt den Darm.

Die höchsten Fettgaben, die im menschlichen Darm noch resorbiert werden, liegen etwa bei 300 g. Was die vom Menschen meist genossenen Fettarten betrifft, so beträgt nach den Untersuchungen von Rubner bei mittleren Mengen der Verlust für Speck 12,6 %, für Dotterfett 4,4 %, für Milchfett 4,5 % und für Butter 4,1 %. Aenderungen in den übrigen Beigaben der Kost scheinen die Resorption des Fettes wenig oder garnicht zu beeinflussen.

Auch subkutan einverleibtes Fett wird (Leube, Koll) resorbiert und im Stoffwechsel verwertet. Aber wie Winternitz

nachgewiesen hat, ist diese Resorption eine ausserordentlich geringe; sie geht bei einer Injektionsmenge von 500 g Oel selbst im günstigsten Fall nicht über 2—3 g Fett pro Tag hinaus, sodass Monate vergehen können, ehe ein derartiges Fettdepot vollständig resorbiert ist. Die tägliche Kalorienmenge, die man auf dem Wege der subkutanen Fettinjektionen dem hungernden oder in Unterernährung befindlichen Organismus zuführt, würde nach den experimentellen Untersuchungen von Winternitz den Wert von 20—25 betragen. Es sind diese Befunde von Wichtigkeit, weil sie den praktischen Wert einer subkutanen Fetternährung in die richtige Beleuchtung rücken.

Etwas mehr leistet die rektale Fettresorption: unter günstigen Bedingungen können nach Deucher durch Nährklysmen etwa 10 g Fett pro die zur Resorption gebracht werden.

2. Die Quellen des Fettes im Organismus.

a) Das Nahrungsfett.

Nach dem, was wir über das Schicksal des Nahrungsfettes, über seine Resorption und Ablagerung im Organismus erörtert haben, könnte es selbstverständlich erscheinen, dass es die oder wenigstens eine Quelle des Depotfettes abgibt. Indessen wäre noch immer zu erörtern, ob es direkt als solches abgelagert wird. Denn der strenge Beweis dafür ist erst geliefert, wenn es zu zeigen gelingt, dass durch Zufuhr einer körperfremden, von dem gewöhnlichen Organfett verschiedenen Fettart diese selbst zum Ansatz gebracht werden kann. Am Tier ist Lebedeff und Munk dieser Nachweis geglückt; sowohl nach Fütterung mit Leinöl als mit Rüböl fand sich im Körper ein Fett, das in seinem chemischen Verhalten diesen gleich oder wenigstens nahe stand. Nun könnte es sich dabei nur um eine vorübergehende Erscheinung gehandelt haben, um eine Art Vorstufe, die der Organismus schliesslich doch zu der ihm eigenen Fettart umprägt. Demgegenüber wies Rosenfeld nach, dass erstens das abgelagerte, körperfremde Nahrungsfett einen langen Bestand hatte, dass es noch nach Wochen fast in chemischer Reinheit aus dem Tierkörper dargestellt werden konnte. Und zweitens, dass es in Zeiten des Bedarfs von dem Tiere genau so verbraucht wurde, wie dessen spezifisches Körper-

fett. Dasselbe lehren die Versuche von Leube und Koll: nach subkutaner Injektion von Butter wurde teilweise Butterfett angesetzt und dieses wurde im Stoffwechsel völlig verwandt, diente, wie das gewöhnliche Fett, als Eiweissparmittel, und ersetzte dieses somit vollständig. Und auch am Menschen ist der Uebergang fremder Fette in den Bestand des Organismus bzw. die Sekrete desselben neuerdings wiederholt nachgewiesen (J. Munk für Ascites, Winternitz und Bendix für das Sekret der Milchdrüsen usw.). Für gewöhnlich hat jede Tierspezies allerdings ihre eigene nach einem bestimmten Mischungsverhältnis zusammengesetzte Fettart. Derartige Aenderungen, wie sie in den erwähnten Laboratoriumsexperimenten dem Organismus gleichsam aufgezwungen werden und darum den Stempel des Gewaltsamen tragen, kommen bei der natürlichen, freigewählten Ernährung nicht vor.

b) Die Kohlehydrate.

Die Umbildung der Kohlehydrate in Fett ist an und für sich schon wahrscheinlich durch die übermässige Anhäufung von Fett (Fettmast), die man nach reichlicher Nahrungszufuhr, bei der die Kohlehydrate einen breiten Raum einehmen, an Tier und Mensch beobachtet. Sie ist aber auch durch Tierversuche exakt bewiesen (Chaniewski, Tscherwinski, Meissl und Strohmer, J. Munk, Rubner, Rosenfeld u. a.). Die Massen Fett, die bei Tieren der verschiedensten Gattung bei einer fettarmen und kohlehydratreichen Nahrung angesetzt wurden, waren viel zu gross, als dass sie aus dem Eiweiss stammen konnten, selbst wenn man für die — wie wir sehen werden, überhaupt bestrittene — Fettbildung aus Eiweiss die grösstmögliche Zahl zu Grunde legt. Es bliebe dann immer noch bis 86,7 % Fett übrig, die nur aus Kohlehydraten entstanden sein konnten, so dass an der Fettbildung aus Kohlehydraten nicht zu zweifeln ist.

Dieses „Kohlehydratfett" ist nach den Untersuchungen von Rosenfeld von dem gewöhnlichen Fett chemisch etwas verschieden; es ist ärmer an Oelsäure. Möglicherweise ist das Kohlehydratfett, das von verschiedenen Tierspezies gebildet wird, chemisch immer das gleiche; auch scheint die Art der verfütterten Kohlehydrate ohne Einfluss darauf zu sein.

c) Das Eiweiss.

Für eine Fettbildung aus Eiweiss sind bis vor kurzem immer drei Beweise herangezogen worden: Erstens ein rechnerischer: Nach Voit und Pettenkofer sollte bei ausschliesslicher Nahrung mit magerem, fettfreiem Fleisch ein grosser Teil des darin enthaltenen Kohlenstoffes im Körper zurückbleiben. Ein Teil dieses Kohlenstoffes konnte wohl als Glykogen deponiert werden, indessen nicht alles und für diesen Rest blieb nach beiden Forschern kein anderer Weg übrig, als der Uebergang in Fett.

Allerdings hat diese Grundlage von der Theorie der Fettbildung aus Eiweiss durch Pflüger eine Erschütterung erlitten. Pflüger zeigte, dass die Zahl, welche Voit und Pettenkofer für den im magern Fleisch enthaltenen Kohlenstoff angenommen hatten, zu hoch gegriffen war. Rechnet man die Versuche mit der neuen von Rubner ermittelten Zahl um, so bleibt überhaupt kein Ueberschuss an Kohlenstoff im Körper zurück oder nur ein solcher, der bequem als Glykogen untergebracht werden kann. Doch darf nicht verschwiegen werden, dass in neuen Versuchen auch unter Benutzung der von Pflüger angegebenen Zahl Cremer wieder eine grössere Retention von Kohlenstoff erhalten hat.

Der zweite Beweis ist aus der Pathologie entnommen: die sogenannte fettige Degeneration der Zellen, namentlich nach gewissen Vergiftungen. Nach der Virchowschen Lehre sollte das Fett der Zelle in loco entstehen, indem das zu Grunde gehende Eiweiss sich allmählich in Fett umwandelt. Dem gegenüber wird neuerdings, namentlich von G. Rosenfeld, die Ansicht vertreten, dass das Fett nicht in der Zelle entsteht, sondern von aussen erst in die Zelle nach Untergang des Eiweisses einwandert, dass es sich also um einen „Fetttransport“ handelt. Der Beweis, den Rosenfeld dafür liefert, besteht namentlich darin, dass körperfremdes Depotfett, wie es nach den oben mitgeteilten Versuchen durch Fütterung zu erzielen ist, in den nach gewissen Vergiftungen fettig entarteten Zellen anzutreffen ist, dass es also aus den Lagerstätten dorthin verschleppt worden ist.

Auch hat bei der Autolyse Siegert wenigstens eine postmortale Fettbildung aus Eiweiss in der Leber nicht konstatieren können; allerdings ist damit eine intravital entstehende fettige De-

generation noch nicht widerlegt. Dagegen ist es ganz neuerdings Waldvogel gelungen, in der autolysierten Leber Jekorin und Lecithin aufzufinden und damit der alten Lehre von der fettigen Degeneration aus Eiweiss eine neue Stütze zu verleihen. Jedenfalls ist dieselbe noch nicht vollständig umgestossen.

Endlich wird für eine Fettbildung aus Eiweiss der Umstand verwertet, dass in der Milch säugender Tiere der Fettgehalt durchaus nicht abnimmt, sondern zunimmt, wenn dieselben eine fettarme Nahrung erhalten. Indessen ist auch dieser Beweis durchaus nicht zwingend, da das Milchfett ja aus den Beständen an Körperfett ersetzt sein bzw. zugenommen haben kann.

Eine direkte Fettbildung aus Eiweiss ist also bis jetzt nicht erwiesen. Aber die ganze Frage hat heute überhaupt nicht mehr das Interesse wie früher, seit wir wissen, dass aus dem Eiweiss ein Kohlehydratanteil abgespalten wird und seit die Fettbildung aus Kohlehydrat über allen Zweifel erhaben ist. Dieser indirekte Weg der Fettbildung über die Kohlehydrate steht dem Organismus immer offen, wenn auch tatsächlich der Umfang derselben wahrscheinlich ein geringer ist und sicherlich weit hinter den Zahlen zurücksteht, die bei der supponierten direkten Fettbildung aus Eiweiss berechnet worden sind.

3. Die Verwendung des Fettes im Stoffwechsel.

Wir haben den Weg des Fettes bis zu dem Momente verfolgt, wo es durch das Blut den Organen zugeführt wird. Von jetzt an kann sein Schicksal ein doppeltes sein: entweder es wird direkt zersetzt oder aber es kann an gewissen Stapelplätzen im Organismus aufgespeichert werden, um erst zu Zeiten des Bedarfs Verwendung zu finden. Das Hauptdepot, in welchem die grössten Massen Verwendung finden können, ist das Unterhautzellgewebe. Daneben kommen noch die Leber und die Peritonealfalten in Betracht.

Eine übermässige Ansammlung an diesen Stellen („Fettmast“) wird dann stattfinden, wenn die Fettzufuhr den jeweiligen Verbrauch übertrifft. Sie wird also an erster Stelle erzielt durch eine langandauernde Zufuhr eines Ueberschusses fettbildender Substanzen in der Nahrung. Im Gegensetz zur „Fleischmast“, zur

„Eiweissmast“ kann sie auf diesem Wege sehr leicht erreicht werden. Erinnern wir uns des früher angeführten Beispiels einer Uebererernährung (Krug): Wir sahen, dass 95 % des Nahrungsüberschusses die Fettdepots vermehren halfen und nur 5 % als — kurzdauernder — Eiweissgewinn resultierten. Sie wird aber ebenso eintreten bei Herabsetzung des Fettverbrauches oder bei Kombination beider Momente. Auf die zahlreichen Faktoren, welche den Fettverbrauch beeinflussen, kommen wir gelegentlich der Besprechung des „Gesamtstoffwechsels“ zurück.

Zwischen den einzelnen Fettdepots herrscht insofern ein gewisser Antagonismus, als gewöhnlich nicht alle gleich strotzend von Fett gefüllt sind; die Leber scheint mehr für vorübergehende, die beiden andern Lager mehr für die dauernde Füllung benutzt zu werden.

Auch dient die Leber an erster Stelle nicht als Fettlager, sondern sie wird zunächst dazu benutzt, um die in Form von Glykogen aufgesparte N-freie Substanz festzuhalten. Nach G. Rosenfeld besteht ein eigenartiger Gegensatz zwischen Fett und Glykogen in den Leberzellen: die mit Glykogen angefüllte Zelle nimmt Fett nicht auf; erst wenn es zu Glykogenschwund kommt, tritt das Fett dafür ein und wandert aus den übrigen Fettlagern in die Leber hinein.

Sind nun für die Fettmast die beiden hauptsächlichsten Fettbildner, Fett und Kohlehydrate, gleichwertig? Ihrem kalorischen Wert nach müssten 4,1 g Fett 9,1 g Kohlehydrate entsprechen. Hierbei ist zunächst zu berücksichtigen (cfr. Zuntz), dass die Verdauungsarbeit bei beiden keine gleich grosse ist. Die Arbeitsleistung, welche im Magen- und Darmkanal vollführt werden muss, ehe sie resorptionsfähig geworden sind, stellt sich für die Fette bedeutend geringer als für die Kohlehydrate: nach den Versuchen von Zuntz, Rubner u. a. kann man annehmen, dass von der Gesamtenergie des Fettes nur etwa $2^1/_2$ % dafür benötigt werden, bei den Kohlehydraten dagegen 10 %. Dazu kommt, dass das Fett direkt in das Fettgewebe abgelagert wird. Eine chemische Umsetzung ist dazu nicht nötig. Die Kohlehydrate müssen erst in Fett umgewandelt werden, und bei diesem Prozess, der unter Abgabe von Kohlensäure verläuft, geht Wärme verloren. Aus

240 Teilen Stärke werden nicht, wie theoretisch zu fordern ist, 100 Teile Fett gebildet, sondern weniger.

Es sind also Fette und Kohlehydrate nicht streng nach ihrem wärmeentwickelnden Wert für die Fettmast zu beurteilen, sondern die Fette scheinen a priori den Kohlehydraten entschieden überlegen. Wir werden später noch sehen, dass für die Frage der Entfettungskuren diese Tatsache eine gewisse Bedeutung hat. Allerdings ergeben gegenüber den rein theoretischen Erwägungen die Versuche am Menschen (Atwater), dass in der Praxis individuelle Verschiedenheiten stattfinden und dass stärkere Aufspeicherung von Fett manchmal bei Fettkost, manchmal bei Zufuhr isodynamer Kohlehydratmengen stattfindet. Es handelte sich aber bei diesen Experimenten, bei denen auch eine beträchtliche Menge Muskelarbeit verrichtet wurde, weniger um die Frage des Ansatzes als der Ersparung von Körperfett.

4. Die Abbauprodukte des Fettes.

Die Azetonkörper.[1]

Wir verstehen unter den Azetonkörpern die β-Oxybuttersäure, die Azetessigsäure und das Azeton. Die Muttersubstanz scheint die β-Oxybuttersäure zu sein:

$$CH_3 - CH - OH - CH_2 - COOH.$$

Aus ihr lässt sich durch Oxydation die Azetessigsäure darstellen:

$$CH_3 - CO - CH_2 - COOH;$$

dieselbe zerfällt in Kohlensäure und Azeton:

$$CH_3 - CO - CH_2 - COOH = CH_3 - CO - CH_3 + CO_2.$$

Die Berechtigung, diese Körper, vor allem das am meisten studierte Azeton, unter den Abbauprodukten des Fettes abzuhandeln, gründet sich auf die in den letzten Jahren mehrfach erwiesene Tatsache, dass der Zerfall von Fett eine Hauptquelle für die Entstehung von Azeton abgibt. Allerdings, wie wir sehen werden, wahrscheinlich nicht die einzige und ausserdem nicht allein, sondern erst im Zusammenhang mit anderweitigen Störungen des Stoffwechsels.

---

1) Die Literatur s. bei Waldvogel, Die Azetonkörper, Encke 1903, sowie bei Hoppe, Archiv für Psychiatrie. Bd. 39. Heft 3.

Wir betrachten znnächst die Qnellen des Azetons.

Lange Zeit hat als solche der Zerfall von Eiweiss gegolten. Chemisch ist die Entstehungsmöglichkeit von Azeton aus Eiweiss durch Behandlung mit oxydierenden Substanzen wiederholt nachgewiesen worden, in letzter Zeit noch durch Blumenthal und Neuberg und Orgler. Allerdings sind die früher von zahlreichen Autoren gesammelten Beweise für die gleiche Entstehung auch im Organismus zum Teil nicht einwandsfrei, weil vielfach mit dem Eiweiss auch zugleich Fett in Verlust ging, zum Teil direkt widerlegt. Für das Nahrungseiweiss sind die meisten Versuche, die eine mit der Zufuhr und also auch der Zersetzung von Eiweiss steigende Azetonurie melden, deswegen nicht ganz sicher, weil vielfach die Kalorienzufuhr eine ungenügende war und deshalb trotz reichlicher Eiweissdarreichung der Körper dennoch Organeiweiss eingeschmolzen haben kann.

Aber auch gegen die Theorie, welche das Organeiweiss als vorwiegend in Betracht kommende Azetonquelle ansieht, können gewichtige Beobachtungen in das Feld geführt werden. So untersuchte Weintraud einen Diabetiker, bei dem der Stoffwechselversuch weder eine abnorm grosse Zersetzung von Nahrungseiweiss noch eine Abschmelzung von Körpereiweiss ergab. Der Kranke befand sich im völligen Stickstoffgleichgewicht und schied trotzdem Azetonkörper aus. Ebensowenig ergab sich irgend ein Parallelismus zwischen Eiweisszerfall und Azetonausscheidung in Fällen von Palma, Waldvogel u. a. Und Magnus Levy zeigt. dass sich auch rechnerisch in manchen Fällen das Auftreten grosser Mengen von Azeton aus dem zerfallenen Eiweiss allein nicht erklären lässt. Hierbei kann allerdings immer der Einwand gemacht werden, dass tatsächlich im Organismus viel mehr Eiweiss zersetzt sein kann, als sich aus der Berechnung des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs ergibt.

Dass Kohlehydrate die Quelle für die Azetonkörper abgeben namentlich durch abnorme Gärung im Darmkanal, diese Ansicht ist jetzt wohl allseitig verlassen. Die Kohlehydrate der Nahrung können keinesfalls in Betracht kommen: durch Rosenfeld, Honigmann und Hirschfeld u. a. ist zuerst die wichtige, und wie wir sehen werden, für die Erklärung der Azetonurie nicht zu vernachlässigende Tatsache festgestellt worden, dass

grade bei Ausschluss von Kohlehydraten in der Nahrung Azetonurie eintritt, dass sie dagegen bei Zulage derselben wieder verschwinden kann. Und gegen die Entstehung des Azetons aus den Kohlehydraten des Organismus, für die besonders Pflüger eingetreten ist, spricht vor allem das Verhalten der Azetonkörper bei den schweren Fällen von Diabetes, das uns noch später beschäftigen wird; die Azetonurie ist grade hier am grössten, wo der Organismus fast vollständig die Fähigkeit verloren hat, die Kohlehydrate aufzustapeln oder zu oxydieren, wo sie vielmehr unzersetzt den Körper verlassen.

Mit besonderem Nachdruck ist nun neuerdings das Fett als die Muttersubstanz der Azetonkörper proklamiert worden. Von Geelmuyden, Waldvogel, Schwarz u. a. wurde zuerst durch Zulage von Fett zur Nahrung eine Azetonvermehrung festgestellt. Allerdings waren am vollernährten Gesunden die Resultate inkonstant, weil nicht in allen Versuchen auch das Azeton der Atemluft mitbestimmt worden ist und grade dieses unter Umständen einen sehr erheblichen Prozentsatz des Gesamtazetons (bis 70 %) ausmachen kann. Viel deutlicher fiel dagegen der Ausschlag aus, wenn es sich um Azetonurie nach Kohlehydratentziehung handelte, oder wenn Diabetikern Fettzulagen in der Nahrung gegeben wurden. Weiterhin wurde festgestellt, dass von den Komponenten des Fettes es die Fettsäuren waren, denen die Azetonvermehrung zuzuschreiben war: mit dem Gehalt des Fettes an Fettsäure nimmt die Azetonmenge zu; reines Fett ohne freie Fettsäuren bewirkt dagegen, wohl durch seinen Glyzeringehalt, eher eine Azetonverminderung (Hagenberg).

Jedenfalls ist nunmehr von zahlreichen Autoren bei Gesunden und besonders bei Azetonurie auf verschiedenster pathologischer Grundlage eine Azetonvermehrung nach Nahrungsfett einwandsfrei gefunden. Wie steht es nun mit dem Körperfett?

Wie schon oben erwähnt, kommt es bei allen pathologischen Zuständen, die mit einer Eiweisseinschmelzung einhergehn, und bei denen Azetonurie gefunden wurde, auch zu einem Verlust von Fett: so bei der Inanitionsazetonurie, bei der febrilen Azetonurie, bei der Azetonurie durch Vergiftungen, insbesondere der Phosphorvergiftung u. dgl. mehr. Allerdings führt nicht jede Einschmelzung von Körperfett zur Azetonurie: Bei Entfettungskuren

sehen wir, auch wenn verhältnismässig grosse Mengen von Körperfett zersetzt werden, Azetonurie niemals auftreten. Nicht die Fettverbrennung als solche, sondern die abnorme Verbrennung unter pathologischen Umständen muss also die Quelle für die Azetonurie abgeben.

Der blosse Fettzerfall allein aber erklärt jedenfalls die Bildung der Azetonkörper nicht; beteiligt ist immer dabei der Mangel der Kohlehydrate. Azetonurie tritt einmal dort auf, wo in der Nahrung die Kohlehydrate fehlen; sie wird weiterhin gefunden, wenn, wie in schwerem Diabetes, der Kohlehydratumsatz Schädigungen erlitten hat. Andererseits sind wenigstens bei Darreichung per os Kohlehydrate imstande eine bestehende Azetonurie zu vermindern, während subkutan dargereicht, diese Wirkung ausbleibt.

In welcher Weise lassen sich nun die Beziehungen des Kohlehydratumsatzes zur Bildung und Ausscheidung von Azeton erklären? Möglich wäre zweierlei: Entweder der Kohlehydratumsatz verringert den Zerfall von Material, aus dem Azeton entsteht, d. h. er schränkt die Bildung ein oder aber die Kohlehydrate erhöhen die Oxydierbarkeit der im Stoffwechsel gebildeten Azetonkörper, sie bewirken, dass diese Produkte des intermediären Stoffwechsels zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden.

Die erste Möglichkeit erfordert eine eingehende Diskussion nicht: Wir wissen, dass bei Darreichung von Kohlehydraten sowohl Eiweiss, als Fett vom Organismus gespart werden kann, dass andererseits bei seinem Ausschluss aus der Nahrung sowohl Eiweiss, als Fett vermehrt in Zerfall geraten. Ob nun Fett oder Eiweiss oder beide zusammen je nach Bedarf vom Organismus für die Azetonbildung verwendet werden, in jedem Falle würde der Einfluss des Kohlehydratumsatzes verständlich sein.

Schwieriger ist nach dem bis jetzt vorliegenden Versuchsmaterial die zweite Frage zu entscheiden. Ob und inwieweit im normalen Stoffwechsel Azetonkörper als Zwischenstufen auftreten bzw. sofort weiter oxydiert werden, ist nicht mit Bestimmtheit festzustellen. Die Resultate bezüglich der Oxydierbarkeit per os eingeführten Azetons schwanken schon am Tier erheblich; sie sind ausserdem auf den Menschen nur mit Vorsicht übertragbar, da im Azetonstoffwechsel zwischen Mensch und Tier durchgreifende Unterschiede

bestehn, und z. B. gerade der wichtigste Punkt, die Aufhebung der Azetonurie durch Kohlehydratzufuhr beim Versuchstier (Hund) nicht zu erzielen ist. Von manchen Autoren werden in der Verarbeitung eingeführten Azetons Unterschiede angegeben, je nachdem der Kohlehydratstoffwechsel normal war oder nicht. So sah Geelmuyden bei gemischter Kost 0,73 % eingeführte Azetessigsäure unzersetzt den Körper verlassen, bei kohlehydratfreier dagegen ungefähr das Zehnfache. Andererseits fand J. Müller, dass auch bei reichlicher Kohlehydratnahrung nur etwa 50—60 % eingeführten Azetons zersetzt werden, und nach ihm wie nach Schwarz hat der Kohlehydratgenuss auf die Oxydationsfähigkeit eingegebener Azetonkörper keinerlei Einfluss.

Ob, wo Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels vorliegen, durch sie allein die Oxydation der Azetonkörper Schaden leidet, oder ob daneben noch andere Faktoren mitspielen, diese Frage wird uns beim Diabetes noch ausführlicher beschäftigen.

Jedenfalls erscheinen in der ganzen Frage der Azetonurie die eigenartigen Beziehungen des Kohlehydratumsatzes zu ihr als das weitaus wichtigste; dahinter tritt die Frage nach der Quelle umsomehr an Bedeutung zurück, als sie nach dem heutigen Stande der Untersuchungen augenscheinlich eine einseitige Zuspitzung in dem Sinne nicht verträgt, dass nur das Fett, wie manche Autoren auf Grund der Steigerung der alimentären Azetonurie wollen, oder nur das Eiweiss in Betracht gezogen werden.

Aehnlichen Kontroversen, wie hinsichtlich des Ursprungs der Azetonkörper begegnen wir wir auch hinsichtlich ihrer Bildungsstätten. Als solche sind von manchen der Magendarmkanal angesprochen worden. Als Stütze für diese Annahme kann man die Tatsache anführen, dass sowohl diejenigen Substanzen, welche die Azetonkörper vermehren, wie die Fette, als auch diejenigen, welche sie vermindern, wie die Kohlehydrate, nur per os wirken, dagegen sowohl subkutan, als auch intrarektal einverleibt nach beiden Richtungen ohne Einfluss sind (Müller, Schumann-Leclerc, Waldvogel u. a.). Andrerseits sprechen gegen die ausschliessliche Azetonkörperbildung im Intestinaltraktus Versuche, in welchen trotz Darreichung von Mitteln gegen Gärungen und Fäulnisprozesse im Darm, wie Kalomel, die Azetonausscheidung nicht

verringert wurde (Lüthje). Ferner sind auch bei der durch Magen- und Darmstörungen herbeigeführten Acetonuria gastrica (Lorenz) die im Intestinaltraktus selbst gefundenen Mengen von Azetonkörpern gegenüber den im Harn ausgeschiedenen nur gering und ausserdem ist wohl nicht die primäre im Magendarmkanal sich abspielende Störung die eigentliche Ursache der Azetonausscheidung, sondern die Inanition bzw. der Kohlehydratmangel. Auch diese gastrische Azetonurie kann daher nicht durch lokale Prozesse bzw. Zersetzungsvorgänge erklärt werden. Die übrigen unter den verschiedenartigsten, vom Zustande des Verdauungsapparates ganz unabhängigen Umständen auftretenden Formen der pathologischen Azetonurie weisen jedenfalls darauf hin, die Bildungsstätte der Azetonkörper nicht in ein bestimmtes Organ, speziell nicht nur in den Magendarmkanal zu verlegen.

C. Die Kohlehydrate.

1. Verdauung und Resorption.

Die Kohlehydrate der Nahrung sind teils Monosaccharide von der Formel $C_6H_{12}O_6$ (Traubenzucker oder Dextrose, Fruchtzucker oder Lävulose, Mannose, Galaktose) teils Disaccharide ($C_{12}H_{22}O_{11}$) (Rohrzucker oder Saccharose, Milchzucker oder Laktose, Malzzucker [Maltose]), teils Polysaccharide (Stärke, Glykogen, Dextrine, Cellulose, Gummiarten, Inulin), teils Pentosen ($C_5H_{10}O_5$). Unter ihnen stehn die Polysaccharide, die wir meist in Form von Stärke zu uns nehmen, an Menge oben an.

Die Monosaccharide werden durch die Verdauungsvorgänge nicht verändert, sie können direkt resorbiert werden.

Die höheren Zucker werden dagegen in niedere Zuckerarten gespalten und zwar durch die Tätigkeit des Ptyalins und der invertierenden Fermente. Die Verarbeitung der Polysaccharide, speziell der Stärke, beginnt bereits in der Mundhöhle; sie wird auf dem Wege über Erythrodextrin, Achroodextrin und sogenannter Isomaltose in Maltose (Malzzucker) übergeführt. Allerdings ist die Einwirkungszeit des Speichels zu kurz, um diese fermentative Umwandlung völlig vorzunehmen. Im Magen hört infolge der sauren Reaktion die Wirkung des verschluckten Speichels auf und tritt erst wieder im Dünndarm in Aktion unter gleichzeitiger Bei-

hilfe des Pankreassaftes, nachdem durch den Zufluss des alkalischen Sekrets die saure Reaktion abgestumpft ist. Durch das invertierende Ferment des Pankreas wird die Maltose in Dextrose übergeführt.

Auch die Disaccharide werden durch den Darmsaft ganz oder wenigstens zum grossen Teile invertiert, ehe sie zur Resorption gelangen.

Die Cellulose wird von den Verdauungssäften nicht angegriffen, ein Teil indessen durch bakterielle Tätigkeit im Darm zerlegt.

Die Pentosen nehmen wir in der Nahrung besonders in Gestalt von Früchten (Kirschen, Erd-, Heidelbeeren, Pflaumen), sowie in Bier und Wein zu uns.

Der Resorptionsweg, den die Kohlehydrate nach ihrer Verdauung nehmen, geht durch die Pfortader. Denn, wie v. Mering gezeigt hat, enthält nach reichlicher Fütterung mit Kohlehydraten das Pfortaderblut etwa doppelt soviel Zucker als im Hungerzustande, während die Lymphe aus dem Ductus thoracicus in ihrem Zuckergehalt im Hungerzustand oder bei Kohlehydratnahrung nicht variiert. Nur wenn die Blutgefässe der Darmzotten, die den Zucker in das Pfortadersystem transportieren, einem zu reichlichen Angebote gegenüber nicht gewachsen sind, kann (Ginsberg) ein kleiner Teil der Kohlehydrate seinen Weg auch durch die Lymphgefässe der Darmzotten nehmen. Unter gewöhnlichen Verhältnissen wird indessen dieser Weg, wie Versuche an Menschen mit Lymphfisteln ergeben haben, nicht benutzt, jedenfalls nicht in solchem Masse, dass die auf ihm weitergeleitete Kohlehydratmenge irgendwie in Betracht käme.

Während der Zucker nun durch das Pfortaderblut die Leber durchströmt, wird er von derselben aufgefangen und in ihr aufgestapelt. Die Leber bildet eine Art von Reservoir, ein Wehr dem Kohlehydratstrome gegenüber, welches einerseits eine Ueberschwemmung des Blutes mit Kohlehydraten verhindert, andrerseits regulatorisch dafür sorgt, dass der Zuckergehalt des Blutes nicht unter eine bestimmte Grösse hinabgeht. Zu diesem Zwecke ist sie aber nicht nur imstande, den Zucker einfach zu deponieren, sondern die Leberzelle ist mit einer eigenartigen protoplasma-

tischen Befähigung begabt, ihn in sein Anhydrid, in das Glykogen, umzuprägen.

Diese Glykogenbildung betrachten wir nun näher.

2. Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten.

Die Leberzelle baut das Glykogen synthetisch auf. In biologischer Beziehung besitzen wir für diesen Vorgang ein Analogon, insofern wir wissen, dass auch Pilze, wie z. B. das Protoplasma von Aethalium septicum, diese Fähigkeit besitzen. In den Leberzellen ist das Glykogen als eine Einlagerung vorhanden, die die Zelle selbst nicht ganz gleichmässig erfüllt; der Zellkern bleibt frei. Die ausserordentlichen Schwankungen, die innerhalb weiter Grenzen der Glykogengehalt der Leberzelle durchmacht, im Gegensatz zu anderen wesentlichen Bestandteilen des Protoplasmas, und die das Glykogen nur noch mit einem Stoff, mit dem Fett, gemein hat, lehren, dass es ebenso wie dieses nur eine Art Einschlusssubstanz darstellt, dass es einen je nach Bedarf wechselnden Vorratsstoff bildet, aber nicht einen unveränderlichen Bestandteil der eigentlichen Zellmaterie.

Neben der Leber kommen als grösseres Glykogendepot noch die Muskeln in Betracht. Hier ist das Glykogen sowohl in den Muskelfibrillen, als in der interfibrillären Kittsubstanz, als endlich im Sarkolemm vorhanden. Und zwar handelt es sich bei dem Muskelglykogen nicht etwa um ein nur dorthin aus der Leber nach Bedarf transportiertes, sondern auch die Muskelzelle ist imstande Glykogen aus den Kohlehydraten zu bilden. Der Beweis dafür besteht einmal darin, dass auch nach Leberausschaltung Tiere, denen Zuckerlösungen verabfolgt werden, reichliches Muskelglykogen besitzen und dass die mit reichlich zuckerhaltigem Blut durchströmten Muskeln mehr Glykogen enthalten, als die mit gewöhnlichem Blut ernährten, also den zugeführten Zucker dazu umformen (Külz). Im grossen und ganzen scheinen die Muskeln das Glykogen zäher festzuhalten und schwerer abzugeben als die Leber. Im Hungerzustande findet man, auch wenn die Leber ganz oder fast ganz glykogenfrei ist, in der Muskulatur manchmal noch Mengen, die verhältnismässig nicht unbeträchtlich sind.

Muskeln und Drüsen auf der einen, die Leber auf der andern

Seite scheinen etwa die gleiche Menge Glykogen aufnehmen zu können. Im ganzen dürfte nach Bunge die Gesamtmasse der Kohlehydrate, die als Glykogen zur Ablagerung kommen kann, gegen 300 g betragen.

Wir haben nunmehr zu untersuchen, in welcher Weise sich die einzelnen Kohlehydrate als Glykogenbildner verhalten.

Was zunächst die Monosaccharide betrifft, so kann die Leber — und dasselbe gilt auch für die Muskeln — Dextrose, Lävulose und auch Galaktose direkt zu Glykogen verarbeiten.

Von den Disacchariden bewirkt der Rohrzucker Glykogenansatz erst nach seiner Invertierung im Darmkanal in Dextrose und Lävulose, während er subkutan beigebracht, also auf einem Wege, auf dem er der Invertierung entgeht, fast vollständig in den Harn übergeht (C. u. F. Voit u. a.).

Ebenso muss die Maltose, um von der Leber in Glykogen umgewandelt zu werden, erst einer Spaltung unterliegen. Zum Teil geschieht dies im Darmkanal. Die im Darmkanal nicht in Traubenzucker umgewandelte, sondern als solche resorbierte Maltose trifft im Blute auf ein saccharifizierendes Ferment (Röhmann und Bial), das die Transformation in Dextrose vornimmt. Infolge dessen können auch grosse Mengen von Maltose subkutan, also mit Umgehung des Darmes, beigebracht werden, ohne im Harn zu erscheinen.

Ueber die glykogenbildende Eigenschaft des Milchzuckers haben lange Zeit die Angaben geschwankt. Nach den neueren Untersuchungen von Weinland ist der Milchzucker nur dann Glykogenbildner, wenn er durch ein spezifisches Ferment, die Laktase in Dextrose und Galaktose gespalten ist; diese Laktase kommt nur in den Verdauungsorganen vor, wenn der Milchzucker auch die gewöhnliche Nahrung bildet, fehlt also bei einer ganzen Reihe von Tieren, während er beim Menschen natürlich vorhanden ist. Die Leberzelle ist also nicht imstande, den Milchzucker direkt anzugreifen, wohl aber seine beiden Komponenten. Wo er der spaltenden Wirkung der Laktase entgeht, also bei subkutaner Darreichung oder bei Tierklassen, die das Enzym nicht besitzen, erscheint er fast quantitativ wieder im Harn und kann vom Organismus nicht verwertet werden.

Die Polysaccharide, vor allem das Amylum, das an

Menge in der Nahrung vor allen andern überwiegende Kohlehydrat, gelangen nur nach vollständiger Verwandlung in Traubenzucker zum Glykogenansatz.

Die Pentosen sind nach Cremer, Frentzel und Salkowski nicht als Glykogenbildner zu betrachten, wenigstens brauchen die geringen Mengen von Glykogen, die nach ihrer Verfütterung von manchen Autoren beobachtet worden sind, nicht direkt aus ihnen zu stammen.

3. Die Verwendung des Glykogens im Stoffwechsel.

Damit das als Vorrat abgelagerte Glykogen in der Leber am Stoffwechsel teilnimmt und verbraucht wird, muss es wieder in Zucker zurückverwandelt werden und zwar in Dextrose. Diese Zuckerbildung in der Leber beruht nicht auf der aktiven Tätigkeit der Leberzellen, wofür neuerdings noch Noel Paton und Cavazzani eingetreten sind, sondern sie kommt durch ein Ferment zustande. Die Existenz dieses Fermentes, die quantitative Bestimmung seiner Wirksamkeit, seine Beeinflussung durch verschiedene chemische Substanzen hat ganz neuerdings F. Pick überzeugend nachgewiesen. Auch im Blute und in der Lymphe ist (Röhmann und Bial) ein derartiges Ferment vorhanden; ob wir uns vorstellen sollen, dass das diastatische Leberferment nur aus Blut und Lymphe eingewandert ist, oder ob man die Leberdiastase als ein Produkt der Leberzellen selbst betrachten soll, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Gegen die erstere Auffassung sprechen jedenfalls, wie F. Pick mit Recht hervorhebt, die quantitativen Verhältnisse der diastatischen Wirksamkeit des Leberfermentes. Denn wenn man die saccharifizierende Wirkung des Blutes mit der der Leber vergleicht, so zeigt sich, dass der Fermentgehalt in der Leber weitaus grösser ist, als wenn das ganze Organ nur Blut enthielte.

Auch das Muskelglykogen wird nicht unmittelbar bei der Muskelarbeit verwendet, sondern in Zucker umgewandelt, das wegen seiner Löslichkeit das geeignetere Material darstellt. Durch Panormoff und Pavy und Sian ist der Nachweis erbracht, dass es sich dabei ebenfalls um Dextrose handelt.

In welcher Form kreist nun der von der Leber fabri-

zierte und in das Blut geworfene Zucker daselbst? Dass es sich um Traubenzucker handelt, ist durch zahlreiche Untersuchungen sichergestellt. In neuerer Zeit ist jedoch die Frage aufgeworfen worden, ob die reduzierende Substanz des Blutes nur Traubenzucker ist. Nach Henriques kommt der Blutzucker in zwei Formen vor: als freie und als chemisch gebundene Glukose. Und zwar soll er zum grössten Teil an das von Drechsel in der Leber entdeckte Jekorin gebunden sein, eine im Körper weit verbreitete reduzierende Substanz, die mit Mineralsäure erhitzt Zucker liefert, und die nach den Untersuchungen von Baldi nicht nur in der Leber, sondern auch im Blut vorkommt. Für das Menschenblut ist diese Angabe von Kolisch und Steyskal, sowie von Bing bestätigt worden. Anscheinend handelt es sich um eine sehr lockere Verbindung von Jekorin und Zucker.

Von andern Kohlehydraten sind Dextrin und Glykogen im Blute gefunden, beide allerdings nur in minimalen Spuren.

Durch das Blut wird der Zucker den Gewebszellen zugeführt und in denselben zu Kohlensäure und Wasser verarbeitet.

Unter gewissen Umständen können nun nicht alle genossenen Kohlehydrate im Stoffwechsel verwendet werden; ein Teil derselben fliesst auch beim Gesunden unbenutzt, ohne verbrannt zu werden, ab. Man nennt diesen Zustand die „alimentäre Glykosurie“. Die regulatorische Tätigkeit der Nieren sorgt dafür, dass in solchen Fällen, wenn der Zuckergehalt des Blutes über eine gewisse Grösse steigt, die überschüssigen Zuckermengen wieder ausgeschieden werden. Der Organismus hat also nur eine bestimmte Toleranzgrenze, innerhalb deren er genossene Kohlehydrate assimiliert; über dieselbe hinaus reagiert er mit einer Zuckerausscheidung durch den Harn.

Nur für die Stärke selbst ist diese Assimilation eine fast unbegrenzte; die Verzuckerung und Resorption derselben nehmen so viel Zeit in Anspruch, dass auch bei grosser Zufuhr durch die Nahrung immer nur kleine Mengen nach einander den Pfortaderkreislauf passieren, dass es zu einer Ueberschwemmung desselben mit beträchtlichen Mengen, die die Leber nicht aufzustapeln imstande ist, nicht kommt.

Dagegen ist für die einzelnen Zuckerarten die Assimilation eine begrenzte, und zwar hängt sie sowohl von der Zuckerart

selbst, als auch von individuellen Faktoren, als endlich von äusseren Umständen ab, kann also bei demselben Individuum eine sehr wechselnde sein. Darum ist es nicht verwunderlich, wenn bezüglich der Toleranz für die verschiedenen Zuckerarten die Angaben bei den einzelnen Untersuchern schwanken. Wir teilen die wichtigsten derselben mit, können uns ein weiteres Eingehn auf diesen Punkt aber um so eher versagen, als das Studium der alimentären Glykosurie trotz der vielen darauf verwendeten Mühe die ursprünglich erwarteten Einblicke in den Stoffwechsel der Kohlehydrate, namentlich unter pathologischen Umständen, nicht gewährt hat.

Schema für den Uebergang der Zuckerarten in den Urin beim Menschen.

(Die Toleranz nimmt von rechts nach links zu.)

Nach Worm-Müller: Glukose, Saccharose, Laktose.
Nach Moritz: Laktose, Saccharose, Glukose.
Nach Limossier und Roque: Saccharose, Glukose, Laktose.
Nach Miura: Saccharose, Glukose, Laktose.
Nach v. Noorden: Laktose, Saccharose, Lävulose, Glukose.
Nach Fritz Voit: Laktose, Saccharose, Galaktose, Lävulose.
Nach H. Strauss: Galaktose, Glukose, Saccharose, Laktose, Lävulose.

4. Die Quellen der Glykogenbildung, bzw. der Kohlehydrate im Organismus.

Wir haben die Kohlehydrate der Nahrung in ihrer Beziehung zur Glykogenbildung und zur Anhäufung eines Kohlehydratvorrates im Organismus bereits betrachtet; es erhebt sich die weitere Frage, ob auch andere Nahrungs- bzw. Körperbestandteile diesen Zwecken dienen können.

a) Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss.

Für die Möglichkeit der Bildung von Kohlehydraten, speziell von Zucker, aus Eiweiss sind bereits seit längerer Zeit Tatsachen aus der Physiologie und der Pathologie des Stoffwechsels in das Feld geführt worden; erst in neuester Zeit ist man der

Frage auch von der chemischen Seite näher getreten. Wir wollen die einzelnen Beweise dafür der Reihe nach betrachten.

1. Der physiologische Beweis gipfelt in der zuerst von Claude-Bernard ermittelten Möglichkeit einer Glykogenbildung aus Eiweiss. Die Leber von Tieren, die durch langes Hungern annähernd glykogenfrei gemacht worden waren, enthielt nach Fütterung mit Fibrin bedeutende Mengen von Glykogen. Mit verbesserten Methoden und, was speziell die Natur der zugeführten Eiweissart betrifft, mit vielfach variierter Versuchsanordnung sind diese Experimente von Naunyn, Wolfberg, ganz besonders von Külz nachgeprüft worden — stets mit dem gleichen Resultate. Und zwar kann nicht nur das Eiweiss der Nahrung die Rolle des Glykogenbildners spielen, sondern wie Thierfelder und Külz gezeigt haben, auch das bei Hunger oder ungenügender Ernährung zerfallende Körpereiweiss. Allerdings ist der Wert fast aller dieser Experimente illusorisch gemacht durch die von Pflüger neuerdings-ermittelte Tatsache, dass den angewendeten Glykogenbestimmungsmethoden grosse Fehlerquellen anhaften. Auch bei Hungertieren, die man früher als glykogenfrei betrachtete, fand Pflüger noch so beträchtliche Mengen von Restglykogen, dass Fütterungsversuche mit verschiedenen Substanzen, um ihre Rolle als Glykogenbildner zu erweisen, jedenfalls mit Vorsicht für die Glykogenbildung aus Eiweiss zu verwerten sind.

2. Aus der Pathologie des Stoffwechsels erweist die Kohlehydratbildung aus Eiweiss die schon lange bekannte Tatsache, dass bei schweren Diabetikern Zucker in grösseren Mengen ausgeschieden wird, auch wenn dieselben nur mit einer Fett-Eiweissdiät ernährt werden, und dass die Menge des ausgeführten Zuckers wächst, je mehr Eiweiss zugeführt wird. Die Zuckerbildung aus Eiweiss nimmt, wie die klinischen Beobachtungen zeigen, hierbei beträchtliche Dimensionen an. Man hat den Umfang derselben durch Versuche am künstlich diabetisch gemachten Tier zu ergründen versucht. Minkowski fand nämlich, dass bei Tieren, die durch Exstirpation des Pankreas diabetisch wurden, und nur eine reine Eiweissnahrung erhielten, der ausgeschiedene Zucker zu dem ausgeschiedenen Stickstoff in einer gewissen konstanten Beziehung stand, nämlich 2,8 : 1. Und er meint, dass diese Konstanz am leichtesten erklärlich wäre, wenn man darin auch einen Ausdruck

für das Verhältnis erblickte, in welchem im Organismus die Zuckerbildung aus Eiweiss vonstatten geht. Aber sowohl an Tieren, die künstlich auf anderem Wege diabetisch gemacht waren (durch Phloridzin), als ganz besonders am Menschen, sind wiederholt in schweren Fällen von Diabetes so hohe Zahlen für das Verhältnis von Zucker zu Eiweiss gefunden worden, dass eine Bildung des Zuckers lediglich aus dem Eiweiss unmöglich erschien. Wir kommen auf diesen Punkt gelegentlich der Frage der Zuckerbildung aus Fett noch zurück.

3. Der chemische Beweis besteht darin, dass es im Reagenzglas gelungen ist, aus einer Reihe verschiedener eiweissartiger Substanzen Kohlehydratgruppen abzuspalten und zwar im Gegensatz zu Forschungen älteren Datums mit einer einwandsfreien Methodik, die die Verwechslung mit anderweitigen reduzierenden Substanzen ausschliesst.

Um nur die wichtigsten Tatsachen zu nennen, so wiesen F. Müller und seine Schüler nach, dass sich aus den Muzinen eine reduzierende Substanz gewinnen lässt, die sich als Chitosamin erwies. In den Nukleoproteiden der verschiedensten Organe, wie Pankreas, Milz, Leber, Muskeln, Schilddrüse usw. fand sich nach Säurespaltung eine Pentose (Hammarsten, Salkowski, Blumenthal). Aus den eigentlichen Albuminen konnte Pavy durch Spaltung eine reduzierende Substanz gewinnen, und zwar aus dem Ovalbumin, die durch genauere Untersuchungen (Krawkow, Blumenthal, P. Mayer, Seemann u. a.) sich als der Gruppe der Hexosen zugehörig zeigte. Die Ausdehnung der Untersuchungen auf weitere Proteine durch eine Reihe von Forschern wies Kohlehydrate auch in Azidalbumin, Fibrin etc. nach. Interessant ist, dass derartige Kohlehydratkomponenten auch aus den Eiweisskörpern des Organismus, wie aus Serumalbumin und aus Serumglobulin dargestellt wurden (Langstein u. a.).

Allerdings ist, so bedeutungsvoll diese Tatsachen sind und so grosse Fortschritte gerade nach der rein chemischen Seite der Erforschung der Zucker-Eiweissbildung in den letzten Jahren zu verzeichnen sind, damit durchaus noch kein tieferer Einblick in das biologische Problem gewonnen, wie die Zuckerbildung aus Eiweiss im Organismus zustande kommt. Denn die auf chemischem Wege erhaltenen Kohlehydrate sind stickstoffhaltig und

es ist zunächst noch nicht abzusehn, wie der Organismus den stickstoffhaltigen Anteil abstösst und auf welche Weise er die Umwandlung in die Dextrose vornimmt. Allerdings ist dieser Prozess unserm Verständnis etwas näher gerückt, seit wir von einem als Zuckerquelle noch zu erwähnenden Eiweissspaltungsprodukt, dem Alanin wissen, dass dasselbe Zwischenprodukt, das im chemischen Experiment die Brücke zwischen ihm und dem Zucker bildet, die Milchsäure, auch im Organismus nach seiner Verfütterung gebildet wird, dass also der Vorgang der Abstossung der stickstoffhaltigen Gruppen, der „Desamidierung", von der lebenden Zelle ebenso besorgt wird, wie im Reagenzglas (Neuberg und Langstein). Nicht einmal die Frage ist mit Sicherheit entschieden, ob die im Reagenzglas aus Eiweiss gewonnenen Kohlehydrate, wie das Chitosamin, auch Glykogenbildner sind, und sie ist schon aus dem Grunde schwierig einheitlich zu beantworten, weil sich anscheinend die verschiedenen Tierspezies verschieden verhalten. Dazu kommen noch die quantitativen Verhältnisse. Die in vitro aus Eiweiss dargestellten Kohlehydrate sind nur in ganz minimalen Mengen zu gewinnen und stehen in einem deutlichen Missverhältnisse zu den grossen Quantitäten Zucker, die der Organismus gelegentlich, unter pathologischen Verhältnissen, aus Eiweiss zu fabrizieren vermag. In der richtigen Erkenntnis, dass die präformierte Kohlehydratgruppe der Eiweisskörper nicht zur Erklärung ausreicht, hat man daher nach anderen Spaltungsprodukten des Eiweisses, die nicht Kohlehydrate sind, Umschau gehalten, aus denen dann der Zucker entstehen soll.

Friedrich Müller hat dabei an das Leuzin (Isobutylaminoessigsäure) gedacht, einmal, weil es an Quantität alle andern Spaltungsprodukte des Eiweisses übertrifft und dann wegen seiner chemischen Konstitution. Es weist ebenso wie der Zucker, eine Kette von 6 Kohlenstoffatomen auf. Allerdings sind die Versuche, die Zuckerbildung aus Leuzin experimentell zu begründen, nicht ganz eindeutig ausgefallen. Denn weder das Leuzin selbst, noch die leuzinreichen Eiweisskörper haben sich im Experiment mit normalen Tieren stets als Glykogenbildner erwiesen, und auch am künstlich diabetisch gemachten Tier konnte durch Verfütterung von Leuzin die Zuckerausscheidung nicht gesteigert werden.

Dagegen ist es allerdings Mohr gelungen, bei einem schweren

Diabetiker, dessen Zuckerausscheidung eine ziemlich konstante war, durch Leuzin dieselbe zu steigern; nach Aussetzen desselben ging die Glykosurie wieder auf den früheren Wert zurück.

Von einer andern regelmässig aus dem Eiweiss abgespaltenen Aminosäure, dem Alanin (Aminopropionsäure), das allerdings in seinem quantitativen Verhältnis zum Eiweissmolekül dem Leuzin bei weitem nachsteht, wissen wir durch Langstein und Neuberg, dass es sich im Tierversuch als Glykogenbildner erwies. Und F. Kraus konnte auf experimentellem Wege (bei Hungertieren wurde nach Alaninfütterung die Phloridzinzuckerausscheidung bestimmt) wahrscheinlich machen, dass das Alanin eine Quelle für die Zuckerbildung abgab.

Chemisch geht, wie bereits erwähnt, der Weg der Zuckerbildung aus Alanin über die Milchsäure.

Die Schwierigkeit, das Problem der Zuckerbildung aus Eiweiss einwandsfrei zu lösen, liegt bis jetzt noch in der Unvollkommenheit der angewendeten Methodik. Das biologische Experiment hat, wie Pflüger zugestanden werden muss, unleugbare Fehlerquellen. Bei der pathologischen Zuckerbildung im Diabetes wirken zuviel, in ihrer Wirksamkeit nicht genau abzuschätzende Faktoren mit, um auf diesem Wege einen sichern Einblick in das Wesen des Vorgangs zu erlangen. Erhebliche Fortschritte hat in den letzten Jahren namentlich die chemische Seite der Frage erfahren, und es wird Sache der weiteren Forschung sein, nach solchen intermediären stickstoffhaltigen Abbauprodukten im Stoffwechsel zu suchen, deren Konstitution Beziehungen zum Traubenzucker hat und deren Uebergang in denselben chemisch möglich oder direkt nachweisbar ist. Freilich erhöhen sich die Schwierigkeiten noch dadurch, dass qualitativ und quantitativ die Zuckerbildung aus Eiweiss wahrscheinlich eine mannigfache ist und namentlich unter pathologischen Bedingungen in vielfach variierten Abstufungen verläuft, die sich ausserhalb des lebenden Organismus nicht nachahmen lassen.

Immerhin erscheinen die bisher angeführten Beweise zwingend genug, um die Pflügersche Theorie der Zuckerbildung: Kohlehydrat bildet sich nur aus Kohlehydrat, als zu eng gefasst erscheinen zu lassen.

b) Die Bildung von Kohlehydraten aus Fett.

Von einer Reihe von Forschern wird auch die Bildung aus Fett als eine Quelle für den Zucker im Organismus betrachtet; indessen erscheint dieselbe viel weniger sichergestellt, als die Bildung aus Eiweiss.

Die Anhänger der Lehre führen zunächst als Analogie das Pflanzenreich an. Die Pflanze ist in der Tat imstande das Fett, z. B. im keimenden, ölhaltigen Samen, in Zucker zu verwandeln. Aber der Vergleich mit der Pflanze beweist allein für ein gleiches Verhalten im tierischen Organismus nichts, da wir ja eine Reihe anderweitiger chemischer, namentlich aufbauender Prozesse kennen, die das Tier nicht, oder wenigstens nicht in dem Umfange, zu bewältigen vermag.

Ebenso wenig hält, was am Tier direkt über die Zuckerbildung aus Fett berichtet worden ist, der Kritik Stand. Chauveau und Bouchard schliessen zwar aus Beobachtungen an Tieren im Winterschlafe, die an Gewicht zunahmen, und bei denen ein Fettschwund und eine gleichzeitige Steigerung des Glykogengehaltes gefunden wurde, auf einen Uebergang von Fett in Glykogen. Indessen ist das nur eine Hypothese, und in direkt darauf gerichteten Versuchen hat Schöndorff nicht nachzuweisen vermocht, dass Fettfütterung eine Glykogenbildung in der Leber im Gefolge hat. Auch der Versuch Seegens, in der Leber die postmortale Zuckerbildung aus Fett zu erweisen, hat zwar ein positives Ergebnis gehabt; aber nach den Nachprüfungen einer grossen Reihe von Autoren sind die Resultate auf eine nicht einwandsfreie Methodik zurückzuführen und können als experimentelle Grundlage für die Zuckerbildung aus Fett nicht verwandt werden.

Zugeben muss man, dass rein chemisch die Möglichkeit einer derartigen Bildung existiert. Gelang es doch Emil Fischer aus Glyzerin die sogenannte Glyzerose zu erzeugen, aus der wieder den Dextrosen vollständig analoge Zuckerarten hervorgehn können. Freilich ist damit für das Verständnis einer etwaigen Zuckerbildung aus Fett im Tierkörper noch nicht viel gewonnen, auch nachdem durch Lüthje die Zuckerbildung aus Glyzerin experimentell einwandsfrei erwiesen ist. Denn bei dem geringen Gehalt des Fettes an Glyzerin müssten es ganz enorme Mengen von Fett sein, die zur Bildung nur irgendwie beträchtlicher Zuckerquantitäten dienten!

Der Hauptbeweis für die angebliche Zuckerbildung aus Fett ist ein klinischer: Die vorher erwähnte Tatsache nämlich, dass es Fälle von schwerer Zuckerkrankheit gibt, bei denen, wenn man die Minkowskische Zahl zu Grunde legt (2,8 : 1), eine Zuckerbildung nur aus dem zersetzten Eiweiss unmöglich erscheint. Solche Fälle sind von Rumpf, Rosenquist u. a. beschrieben und auch bei experimenteller Glykosurie, im sogenannten Phloridzindiabetes, fanden Rumpf und Hartogh und Schumm Zahlen, aus denen sie schlossen, dass das zerfallene Eiweiss allein unmöglich zur Bildung des Zuckers ausgereicht haben könnte, so dass nur noch das Fett in Frage kommen könnte. Wir kommen bei der Besprechung des Diabetes auf diese wichtige Frage noch ausführlicher zurück und wollen hier nur bemerken, dass auch durch diese zahlenmässige Gegenüberstellung von zersetztem Eiweiss und ausgeschiedenem Zucker ein zwingender Beweis für die Zuckerbildung aus Fett nicht erbracht werden kann. Eine derartige Annahme würde zum mindesten zur Voraussetzung haben müssen, dass die Zahlen für Eiweiss und Zucker auch wirklich den Grad der Zersetzung bzw. der Bildung der betreffenden Stoffe anzeigten. Das trifft aber durchaus nicht zu: Für den Zucker nicht, weil wir nicht wissen, wie viel Zucker im Organismus verbrannt wird, was z. B. bei den Phloridzinversuchen sicherlich in einer vielleicht gar nicht unbeträchtlichen Menge der Fall ist, weil hier ja — im Gegensatz zum eigentlichen Diabetes — das Oxydationsvermögen des Zuckers keine Einbusse erlitten hat. Und für das Eiweiss nicht: Denn, wie wir schon wiederholt Gelegenheit hatten zu betonen, ist es eine willkürliche Annahme, dass das Eiweissmolekül auch immer bis in seine letzten Endprodukte gespalten und ausgeschieden werde; vielmehr spricht mancherlei für einen sogenannten partiellen Eiweissabbau, wobei ein Teil der Abbauprodukte wieder zu Synthesen verschiedener Art verwendet, ein anderer ausgeschieden wird (Umber u. a.). Wenn dies aber richtig ist, so lässt sich aus dem Wert für den Stickstoff überhaupt nicht ersehn, wieviel Eiweissmoleküle in den Stoffwechsel eingetreten sind bzw. ihre zuckerbildenden Gruppen abgegeben haben. Es sind, wenn die Spaltprodukte des Eiweisses wieder fortwährend neue Bausteine für die Synthese des Zuckers abgeben, in Wirklichkeit viel mehr, als nach der Bestimmung der ausgeschiedenen Stickstoffmengen scheinen

könnte und es besteht dann, auch wenn man die Minkowskische Zahl zu Grunde legt, in den angeführten Fällen durchaus kein rechnerisches Missverhältnis mehr zwischen Eiweiss- und Zuckerquotienten, das die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett nötig machen sollte. Von ihrer sonstigen Unwahrscheinlichkeit, namentlich auch, soweit das Nahrungsfett in Betracht kommt, wird des weiteren noch im Kapitel „Diabetes mellitus" die Rede sein.

5. Abbauprodukte der Kohlehydrate.

Die Glykuronsäure.

Als ein Abbau- bzw. Oxydationsprodukt des Zuckers ist die Glykuronsäure von ihrem Entdecker Schmiedeberg angesprochen worden. Neuerdings hat sich besonders P. Mayer bemüht, den Nachweis zu führen, dass ein Teil des Traubenzuckers im Organismus zu Glykuronsäure oxydiert und dass die gebildete Glykuronsäure zum Teil über die Oxalsäure verbrannt wird.

Für die Stellung der Glykuronsäure im Stoffwechsel ist vor allem wertvoll die Feststellung gewesen, dass sie nicht nur einen zufälligen und seltenen Nebenbefund bildet, sondern, dass sie, wenigstens in kleinen Mengen, ein regelmässiges Produkt desselben bildet. Sie findet sich sowohl im Harn (Mayer und Neuberg), als auch im Blute (P. Mayer, Lépine und Boulud).

Ihre Herkunft wird von verschiedenen Autoren verschieden angenommen: Thierfelder und O. Löwy sehen als Muttersubstanz das Eiweiss an. Indessen hat P. Mayer den experimentellen Beweis für die Abstammung von Traubenzucker erbracht, indem Tiere, die vollständig glykogenfrei gemacht sind, nach Einführung von Traubenzucker und gleichzeitig von Stoffen, die sich mit Glykuronsäure paaren, grössere Mengen derselben ausschieden, als ohne Traubenzuckerdarreichung. In letzter Instanz würde übrigens auch im Eiweiss der Kohlehydratanteil das Material für die Glykuronsäurebildung hergeben und damit auch hierbei die Frage auf die Bildung der Glykuronsäure aus Zucker hinauslaufen, eine prinzipielle Verschiedenheit beider Theorien also nicht vorhanden sein.

Die Form, in der die Glykuronsäure ausgeschieden wird, ist die der Paarung mit anderen Substanzen, und es mehren sich die

Angaben über solche Stoffe, die teils künstlich in den Körper eingeführt werden, teils in ihm selbst entstehen, mit denen die Glykuronsäure eine Paarung eingeht. Diese Paarung ist gleichzeitig mit einer „Entgiftung" der betreffenden Substanzen verbunden, die durch die Anlagerung an die Glykuronsäure für den Organismus unschädlich gemacht werden. Speziell die Anwesenheit der kleinen Mengen von Glykuronsäure im normalen Urin ist auf ihre Verbindung mit den im Stoffwechsel gebildeten aromatischen Substanzen, Phenol und Indol, zu beziehn.

Bezüglich der Ursachen der Vermehrung der Glykuronsäure im Urin unter gewissen Bedingungen stehen sich zwei Auffassungen gegenüber. Nach der einen zuerst von P. Mayer vertretenen ist das primäre dabei die vermehrte Glykuronsäurebildung. Er stellt sich vor, dass es sich dabei um eine Störung der Zuckeroxydation handele. Der Zucker würde wenigstens zu einem Teile bis zur Glykuronsäure abgebaut, während die weitere Verbrennung gehemmt wäre. Als Beweis dafür sieht er besonders das Vorkommen und die Ausscheidung von Traubenzucker neben der vermehrten Glykuronsäureausfuhr an, wie sie sowohl bei experimentellen Zirkulations- und Respirationsstörungen häufig zu konstatieren ist, als auch nach Einfuhr mancher Substanzen (Gifte), wie Morphium, Chloralhydrat.

Die Glykuronsäure wäre danach ein Produkt einer unvollkommen und nur teilweise erfolgenden Zuckeroxydation, also ein intermediäres Produkt des Kohlehydratstoffwechsels, das jedenfalls eine Störung desselben schon in einem früheren Stadium anzeigt, als die Ausscheidung des Zuckers selbst.

Nach der andern Auffassung (Blumenthal, Bial, O. Löwi u. a.) wäre das ursprüngliche die Vermehrung der aromatischen Substanzen, insbesondere des Phenols und Indols, und die Glykuronsäuresteigerung eben nur der Ausdruck ihrer entgiftenden Funktion, wenn die gewöhnlich zur Entgiftung benutzte Schwefelsäure nicht in genügenden Mengen zur Paarung dieser Substanzen zur Verfügung steht.

Es sind aber jedenfalls Fälle bekannt, in denen Glykuronsäurevermehrung trotz normalen Gehaltes an aromatischen Substanzen konstatiert wurde. Ob man nun in solchen Beobachtungen eine Störung des Abbaus der Kohlehydrate annehmen kann, die

bis zu einem Zwischenprodukt derselben geführt hat, also das Zeichen einer unvollkommenen Verbrennung der Kohlehydrate darstellt, muss erst noch einwandsfreier und an einem grössern Material bewiesen werden, als das bis jetzt der Fall ist. Wir kommen auf die Frage, die jedenfalls wertvolle Ausblicke in das Wesen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels gestattet, dort zurück, wo sie praktisch am bedeutungsvollsten ist, nämlich bei der Lehre vom Diabetes.

D. Der Alkohol.

Der Alkohol gehört, ebenso wie die vorhergenannten, zu den kalorisch wirksamen Nahrungsstoffen: 1 g Alkohol entwickelt 7 Kalorien. Trotzdem ist, so unbestritten er als Genussmittel anerkannt wird, über seine Stellung als Nahrungsmittel eine heftige Diskussion entbrannt, in der erst durch die Untersuchungen der allerjüngsten Zeit eine gewisse Klärung erzielt worden ist.

Wenn wir uns über die Rolle, die der Alkohol im Stoffwechsel spielt, ein objektives Urteil bilden wollen, so werden wir schon an dieser Stelle die Frage nicht umgehen können — für die andern Nahrungsmittel wird sie erst später behandelt werden — welchen Einfluss der Alkohol auf den Gesamtumsatz ausübt.

Während eine Zeitlang die Lehre galt, dass der Alkohol überhaupt sich an den Verbrennungen im Organismus nicht beteiligt, dass er unzersetzt den Körper verlässt, ist heut durch die Arbeiten von Binz und seines Schülers Bodländer, Strassmann, Atwater und Benedict u. a. erwiesen, dass der Alkohol, und zwar zum überwiegend grössten Teil zu CO_2 und H_2O verbrannt wird. Nur über den unverbrannt ausgeschiedenen Rest schwanken die Angaben; während Strassmann den Verlust durch Urin und Exspirationsluft noch auf etwa 10 % beziffert, lauten die neusten, mit einwandsfreier Methodik durchgeführten Mitteilungen von Atwater und Benedict dahin, dass nur ein verschwindend kleiner Bruchteil, etwa 1 %, sich der Verbrennung entzieht.

Kommt nun, so müssen wir weiter fragen, diese Verbrennung auch dem Organismus zu gute, d. h. werden andere Stoffe dadurch erspart?

Das ist in der Tat der Fall. Denn wie zuerst Geppert und Zuntz festgestellt haben — und das Resultat dieser Untersuchungen ist seitdem wiederholt bestätigt —, bleibt der Sauerstoffverbrauch nach Zulage von Alkohol zur Nahrung unverändert. Der Alkohol hat also eine Steigerung der Oxydationen im Organismus nicht herbeigeführt; er ist selbst als Brennmaterial eingetreten, und der für seine Verbrennung aufgewendete Sauerstoff ist den andern brennbaren Nahrungsmitteln, den Fetten und Kohlehydraten, entzogen worden, sie sind also zum Teil erspart worden.

Der Alkohol vermag also stickstofffreies Material vor der Verbrennung zu schützen; wie ist es aber mit dem stickstoffhaltigen, mit seiner Wirkung auf den Eiweissstoffwechsel?

Hier finden wir nun die verschiedensten Differenzen; bald wird unter dem Einflusse der Zulage von Alkohol zur Nahrung ein intensiver Eiweisszerfall angegeben, bald wird von einer eiweissschädigenden Wirkung nichts gefunden. Die Methodik dieser Versuche war verschieden: Es wurde der Alkohol zu einer genau bestimmten Menge von Eiweiss zugelegt, mit der vorher bei der betreffenden Versuchsperson Stickstoffgleichgewicht erzielt war. Oder es handelte sich um sogenannte „Ersatzversuche"; es wurde Alkohol anstelle einer bestimmten kalorisch äquivalenten Menge Kohlehydrate und Fette gegeben und nachgesehn, ob er dieselbe eiweisssparende Wirkung entfalte, als diese. Allerdings macht Rosenfeld mit Recht darauf aufmerksam, dass diese letzte Methodik nicht ganz einwandsfrei ist, indem, wie schon vorher erwähnt, die eiweisssparende Wirkung der Kohlehydrate und Fette ja ebenfalls nicht ihrem kalorischen Aequivalent entspricht. Vielmehr sind die Fette viel schlechter geeignet, Eiweiss zu sparen, als die Kohlehydrate.

Indessen sind es, wie wir heut wissen, nicht sowohl die Differenzen der Methodik, welche die verschiedenen Resultate gezeitigt haben, als vielmehr die Differenzen in der Zeitdauer der Versuche (Neumann). Analysiert man in dieser Beziehung die zahlreichen an Menschen angestellten Experimente (Stammreich, Miura, Rosemann, Schmidt, Neumann, Offer, Clopatt, Rosenfeld u. a.), so zeigt sich folgendes: Die Versuche von kürzerer Dauer ergeben durchweg, dass Gaben von Alkohol auf

Stickstoffausscheidung ungünstig einwirken, dass unter ihrem Einflusse ein Stickstoffzerfall eintritt. Aber diese eiweissschädigende Wirkung nimmt in dem Masse ab, je länger der Alkohol weiter gegeben wird, und schliesslich resultiert sogar ein deutlicher Eiweissansatz.

Wir müssen uns also mit Rosemann vorstellen, dass ursprünglich eine eiweissschädigende, toxische Wirkung des Alkohols auf die Zellen besteht, die zu einem Protoplasmazerfall führt und es zu einer Ersparnis an Eiweiss nicht kommen lässt. Allmählich tritt aber eine Gewöhnung der Körperzellen an den Alkohol auf; dann tritt die Giftwirkung zurück — bei Individuen, die dem Alkoholgenusse ergeben sind, ist dies vielleicht von vornherein schon der Fall — und sie wird durch die sparende Eigenschaft des Alkohols soweit überkompensiert, dass nun mehr Eiweiss angesetzt wird.

Welche Momente das Ueberwiegen des einen oder andern Faktors begünstigen, dies festzustellen, wird die Aufgabe der weitern Forschung sein. Es scheint, neben individuellen Eigentümlichkeiten und vor allem neben der Rolle, die der Alkohol schon früher in der Ernährung des betreffenden gespielt hat, auch die Menge desselben, der Kaloriengehalt der anderweitigen Nahrung und die Widerstandskraft des Organismus in Betracht zu kommen.

Der Alkohol wirkt also stets fettsparend, unter gewissen Umständen auch eiweisssparend; ist er nun im gewöhnlichen Sinne als ein Nährmittel zu bezeichnen?

Von Kassowitz sind dagegen Einwände erhoben. Zunächst auf theoretischer Basis: Kassowitz behauptet, dass ein Nahrungsmittel nicht darnach beurteilt werden dürfe, ob es Energie für Arbeit und Wärme liefere, sondern ob es zum Aufbau des Organismus verwendet würde; nährende Stoffe würden dem Protoplasma der Zelle assimiliert; der Alkohol sei dagegen ein Gift, welches das Protoplasma zerstört, und kein Mittel könnte Nährstoff und Gift zu gleicher Zeit sein. Aber Ehrlichs geniale Theorie hat uns gelehrt, dass die „Assimilationsfähigkeit“ durchaus nicht nur den eigentlichen Nährstoffen zukommt, sondern dass auch Gifte befähigt sind, in eine Verbindung mit den Zellen zu treten. Eine strenge Scheidung zwischen „Gift“ und „Nährstoff“ lässt sich nach dieser Kassowitzschen Definition überhaupt nicht geben.

Weiterhin meint Kassowitz, dass auch die „sparende" Wirkung des Alkohols nur eine scheinbare sei.

Er sieht in der Tatsache, dass die Kohlensäure- und Sauerstoffausscheidung nach Alkoholzufuhr unverändert bleiben, durchaus keinen Beweis für sein Eintreten in die Oxydation bzw. seine Sparwirkungen, sondern er meint, dass der Alkohol durch eine „Betäubung" die funktionelle Tätigkeit der innervierten Organe herabsetze und dadurch eine Verminderung der Arbeitsleistung herbeiführe. Aber selbst wenn es sich um eine narkotisierende Wirkung des Alkohols handelte, geht eine solche durchaus nicht mit einer Herabsetzung der Oxydationsvorgänge einher. Wir haben aber Beweise dafür, dass, wenigstens in den verabreichten Dosen, das Gegenteil einer narkotisierenden, also eine reizende und erregende Wirkung eintritt: Die Atemzüge werden vermehrt und tiefer, die Herztätigkeit wird gesteigert, die Hautoberfläche wird blutreicher (Wendelstadt, Weissenfeld), kurz, es tritt unter dem Einflusse des Alkohols nicht nur keine Verminderung, sondern sogar eine überflüssige und überschüssige Steigerung der Arbeitsleistung ein.

Entgegen Kassowitz müssen wir also dem Alkohol, wenigstens rein theoretisch, die Rolle eines Nahrungsmittels zuerkennen. Anders dagegen steht es mit der Frage, ob es als ein vollwertiges Nahrungsmittel, also im Sinne der Fette oder Kohlehydrate zu bezeichnen ist, wie dies z. B. von Liebig geschehen ist: „Seinem Respirationswert nach steht der Alkohol dem Fett am nächsten" (Chem. Briefe. S. 339).

Der Alkohol ist jedoch weder den Fetten, noch den Kohlehydraten als Fettsparmittel gleichwertig. Das Gesetz der Isodynamie gilt für ihn insofern nicht, als ein Teil der ersparten Menge, und zwar kein unerheblicher, zur Deckung des stickstofffreien Materiales verwertet werden muss, das infolge der oben erwähnten überschüssigen Steigerung der Oxydationsprozesse in Zerfall gerät. Speziell wird ein beträchtlicher Teil dieser Steigerung durch die vermehrte Wärmeabgabe infolge der erweiterten Hautgefässe bedingt. Der Alkohol verbrennt also wohl, aber wie in einem erwärmten Wohnraum, dessen Fenster und Türen weit geöffnet sind, und durch die ein Teil der entwickelten Hitze nutzlos entweicht.

Aber der Stempel eines minderwertigen Nahrungsmittels wird dem Alkohol vor allem aufgeprägt durch sein Verhalten gegenüber dem Eiweissumsatz. Für kurze Zeit dargereicht, greift er das Eiweissmolekül an und kann also aus diesem Grunde keine Verwendung finden, bei längeren Anwendungen verliert er zwar diese Eigenschaft; es macht sich eine deutliche eiweisssparende Wirkung geltend. Aber die Gewöhnung an den Alkohol ist wieder mit einer derartigen Schädigung einer Reihe von Organen verbunden, dass auch hier wohl Niemand seinen Gebrauch für den Gesunden empfehlen wird.

Wenn also in dem Kampfe, der heut gegen den Alkohol entbrannt ist, sich die wissenschaftliche Forschung insofern nicht auf die Seite der Alkoholgegner stellen kann, als sie ihm nicht alle Qualitäten eines Nahrungsmittels abspricht, so stimmt sie in praxi wieder mit ihnen überein.

E. Das Wasser.

Das Wasser, das dem Körper mit der Nahrung zugeführt wird, verlässt ihn auf den verschiedensten Wegen: Durch die Nieren, durch die Schleimhaut der Luftwege, Lunge, Magen- und Darmkanal und die Haut. Bei 3 Liter Wasserzufuhr rechnet man, dass etwa 2 Liter im Urin, 100 ccm in den Fäces, 300 ccm durch die Atemluft und 700 ccm durch die Haut ausgeschieden werden. Genauer bekannt ist allerdings nur die erste Komponente, während die andern schwer zu bestimmen sind und je nach den verschiedenen äussern Bedingungen auch in ihrem Mengenverhältnis sehr variieren. Erst neuerdings hat man begonnen, diese Lücke auszufüllen; wir verdanken Schwenkenbecher einige Angaben über den Wasserverlust durch die Haut bei Gesunden und Kranken.

Wenn wir somit über den Wasserstoffwechsel selbst erst anfangen, Daten zu sammeln, so ist doch der Einfluss, den die Wasseraufnahme auf den Stoffwechsel übt, genauer studiert. Und zwar besonders nach den Richtungen, die praktisch hauptsächlich in Betracht kommen, nämlich nach der Seite der Wasserentziehung und der übermässigen Wasserzufuhr.

Ueber die Wasserentziehung liegen Versuche an Tier und Mensch

von Nothwang, Dennig, Landauer, Straub, Spiegler. Salomon[1]) u. a. vor.

a) Die Eiweisszersetzung ist in der Mehrzahl der Fälle bei Wasserentziehung vermehrt. Allerdings beginnt sich dieser Einfluss nicht sofort, und namentlich auch dann nicht zu äussern, wenn nur für kurze Zeit die Wasseraufnahme beschränkt war. Die Tatsache, dass in solchen Fällen häufig ein grösserer Zerfall von Eiweiss vermisst wurde, ja dass er mitunter sogar kleiner gefunden wurde, als in der Norm, erklärt sich wohl mit Spiegler ungezwungen durch eine Verzögerung der Resorption von Eiweiss. Der Mangel an Flüssigkeit in der Nahrung verzögert die Magenverdauung; auch der Darm und die grossen Unterleibsdrüsen liefern weniger Sekrete. Uebrigens konnte Spiegler am durstenden Tiere auch die Störungen in der Resorption direkt erweisen. Störungen der Resorption fand beim Menschen in einem Falle auch Dennig. Nicht nur die Eiweissresorption war benachteiligt, sondern auch die Fettresorption zeigte eine deutliche Beeinträchtigung; bei Einfuhr von nur mässigen Mengen waren 10 % in den Fäzes aufzufinden. In andern Fällen waren dagegen die Ausnutzungsverhältnisse durchaus normale.

Ist die Wasserentziehung von längerer Dauer, so kommt es sehr häufig zu einem Mehrzerfall von Eiweiss. Allerdings schwankt die Grösse desselben nicht unerheblich. So fand Dennig das eine Mal eine Mehrzersetzung von Eiweiss um 29 %, das andere Mal nur um 6 %. Aber auch hier kann dieselbe ganz ausbleiben oder sich sogar in das Gegenteil umkehren. Von Einfluss ist dabei die Körperbeschaffenheit, speziell der Fettgehalt. Bei fettreichen Personen ist der Eiweisszerfall in der Durstperiode ein viel geringerer, als bei fettarmen.

Woher kommt nun dieser vermehrte Eiweisszerfall? Es ist eine experimentell längst gemachte Erfahrung, dass Tiere das Dursten viel schlechter vertragen, als das Hungern. Bei durstenden Tieren trat bei 22 % Wasserverlust schon nach 4 Tagen der Tod ein, während Hungertiere, denen Wasser zugeführt wurde, 12 Tage lebten. Beim Hunger findet keine Aenderung in der

---

1) Neuere Literatur s. bei Salomon, „Ueber Durstkuren“ etc. Hirschwald. 1905.

prozentualen Zusammensetzung der Organe statt, darum wird er auch länger ertragen; dagegen ist dies der Fall bei geringerem Wassergehalt und infolge dessen kommt es zu einer Abtötung und Abschmelzung von Organeiweiss. Auch ein „toxogener" Eiweisszerfall infolge liegen gebliebener giftiger Schlacken des Eiweissstoffwechsels ist vielleicht nicht von der Hand zu weisen. Die vermehrte Eiweisszersetzung ist aber nicht nur für die Zeit der Wasserentziehung charakteristisch, sondern sie überdauert dieselbe noch.

Diese Erscheinung kann mehrere Ursachen haben: Zum Teil handelt es sich um eine Auswaschung von Material, das schon in der eigentlichen Durstperiode zersetzt, aber liegen geblieben war und nun erst mit zunehmendem Wasserstrom seinen Weg nach aussen findet. In der Tat sind solche stickstoffhaltigen Retentionsprodukte bei Dursttieren auch nachgewiesen worden. Aber nicht in dem Massstabe und Umfange, dass dadurch die ganze Steigerung des Eiweisszerfalles ihre Erklärung fände.

Nach andern Autoren hält der vermehrte Stickstoffzerfall deshalb an, weil es eine Zeit lang dauert, bis in den Organen der Wassergehalt sein ursprüngliches Niveau wieder erreicht hat und sie somit noch eine Zeit lang unter dem Einflusse der Wasserarmut stehn.

Und endlich spielt die verzögerte Resorption dabei eine Rolle, indem Eiweissmengen, die während der Entziehungsperiode der Resorption entgangen waren, nunmehr in den Kreislauf gelangen und zersetzt werden. Wäre die Erscheinung nur eine Folge der noch bestehenden Wasserarmut, so könnten nicht gerade die höchsten Werte für die Eiweisszersetzung in die Nachperiode fallen, denn mit fortschreitender Wasserzufuhr wird ja das Wasserdefizit in den Organen immer kleiner. Dagegen erklärt gerade die nunmehr immer vollständiger erfolgende Einbeziehung des Nahrungsrückstandes in die Resorption ungezwungen das gerade in dieser Periode vermehrte Erscheinen von Eiweiss in den Se- und Exkreten.

b) Eine vermehrte Fettzersetzung findet bei Wasserentziehung nicht statt. Die Kohlensäureausscheidung zeigte in den Tierversuchen von Straub keine Steigerung während der Dursttage. Und in kürzlich veröffentlichten exakten Respirationsversuchen am Menschen fand Salomon am Gesunden niemals ein Ansteigen des

Sauerstoffverbrauches während der Durstperiode. Während der Wasserentziehung bzw. -Beschränkung verliert der Körper wohl Eiweiss; er wird wasserärmer, aber er schmilzt nicht mehr Fett ein, als unter sonst gleichen Umständen. Eine direkte Steigerung der Oxydationsprozesse und namentlich der Fettverbrennung findet nicht statt. Die Tatsache ist in praktischer Beziehung wichtig gegenüber gewissen willkürlichen Annahmen, die bei den sogenannten Entfettungskuren weite Verbreitung gefunden haben. Wir kommen bei Besprechung dieser darauf zurück.

Welchen Einfluss hat demgegenüber die vermehrte Wasserzufuhr?

Während die Entziehung von Wasser, namentlich die weit getriebene, wie wir sahen, einen erheblichen Eingriff in die Oekonomie des Körpers bedeutete, hat seine über den Bedarf gesteigerte Zufuhr nur eine geringe Bedeutung. Die reichliche Wasseraufnahme wirkt auf die 24 stündige Stickstoffausscheidung meist nur wenig oder gar nicht ein. Wo eine vermehrte Eiweissausfuhr gefunden wird, ist sie jedenfalls nicht auf einen erhöhten Eiweisszerfall zurückzuführen, sondern auf eine vermehrte Auslaugung der Gewebe (Gruber, Neumann). Kommt es doch, wie Rosemann gezeigt hat, mitunter, ohne sonst nachweisbare Ursache, zu nicht unbeträchtlicher Zurückhaltung N-haltiger Produkte im Organismus. Namentlich in solchen Perioden, oder wenn eine verminderte Wasserzufuhr eine Zeit lang bestanden hat, kann reichliches Trinken die N-Bilanz scheinbar negativ machen.

F. Die Salze.

1. Allgemeines.

Die Bedeutung der Salze für die Ernährung bzw. ihre Rolle im Stoffwechsel ist lange Zeit zu niedrig eingeschätzt worden. Vom Standpunkte des Kraftwechsels betrachtet, erscheinen die Salze allerdings wertlos, insofern sie den Körper ohne Aenderung durchlaufen und also Wärme aus ihnen nicht direkt entwickelt wird. Andererseits bilden sie einen für den Stoffwechsel des Körpers unersetzlichen Anteil, insofern sie teils in einer festen, an das Zelleiweiss gebundenen Form, teils in einer löslichen, in den Ge-

webssäften enthaltenen, zum Aufbau der Gewebe unbedingt erforderlich sind.

Ihre Wichtigkeit für den Organismus illustriert am besten die Tatsache, von welchen Folgen ihre Entziehung begleitet ist. Wir wissen durch Versuche von Forster, dass das organische Leben an die Zufuhr von Salzen unbedingt gebunden ist. Tiere, denen eine salzfreie oder nur äusserst salzarme Nahrung verabreicht wird, gehen bei sonst ausreichender Ernährung zu Grunde, und zwar rascher, als selbst bei völliger Nahrungsentziehung.

Es besteht also beim tierischen Organismus ein Bedürfnis nach anorganischen Salzen, ein sogenannter „Salzhunger". Derselbe macht sich besonders bemerkbar bei vegetabilischer Nahrung, weniger bei animalischer, trotzdem mit den Vegetabilien viel mehr Salze dem Körper zugeführt werden, wenn man wenigstens nach dem Aschegehalt schliessen darf, als bei animalischer Kost. Indessen deckt sich, wie Köppe nachgewiesen hat, bei der Pflanze Asche- und Salzgehalt durchaus nicht; trotz hohen Aschegehaltes kann sich ein nur geringer Bestand an gelösten und dissoziierten anorganischen Salzen finden, weil ein grosser Teil der Mineralstoffe in der Pflanze organisch gebunden ist.

Diese Unentbehrlichkeit der Salze in der Ernährung, insofern sie mit den organisierten Gebilden, mit dem Zelleiweiss eine feste Verbindung eingehn, also unersetzlich für den Zellaufbau sind, ist ohne weiteres klar. Aber auch die in den Säften des Körpers gelöst erscheinenden Salze sind nicht nur für die Funktion einzelner dieser Säfte, sondern auch für den Gesamtorganismus von höchster Bedeutung.

In ersterer Beziehung ist an die Wichtigkeit des Salzgehaltes der Verdauungssäfte zu erinnern, an den Salzgehalt des Magensaftes, an den Gehalt des Bauchspeichels an kohlensaurem Alkali, der dessen Einwirkung auf die Eiweissspaltung bzw. die Fettverdauung unterstützt.

Die Bedeutung der in den Gewebssäften in Lösung befindlichen Salze ist aber durch Untersuchungen des letzten Dezenniums noch in eine ganz neue Beleuchtung gerückt worden. Sie sind entscheidend für die Erhaltung des sogenannten osmotischen Gleichgewichtes im Körper (Winter, v. Koranyi, Köppe und viele andere).

Der Abbau der einzelnen Substanzen im Stoffwechsel vermehrt die molekuläre Konzentration der Gewebssäfte, ihren osmotischen Druck, der durch die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung gemessen wird. Es herrscht nun im Organismus das Bestreben, einen Austausch zwischen den verschiedenen Körperflüssigkeiten herbeizuführen, so dass der osmotische Druck in ihnen annähernd der gleiche ist, oder wenigstens nur in geringem Grade um eine Gleichgewichtsgrenze herum schwankt, die in dem osmotischen Drucke des Blutserums ausgedrückt wird. Die Gefrierpunktserniedrigung desselben beträgt unter normalen Umständen 0,56° C.. Wir kennen eine Reihe von Momenten, die die molekuläre Konzentration erhöhen: Neben der Nahrung bzw. dem Abbau und der Zerlegung grosser Moleküle in kleine, diejenigen sekretorischen Akte, welche aus dem Körper nur Wasser, keine festen Moleküle herausschaffen, wie die Wasserdampfabgabe durch die Lungen, die Sekretion durch Schweissdrüsen, Tränendrüsen u. dgl. mehr. Andrerseits vermindert die Nierensekretion die molekuläre Konzentration, insofern sie aus dem Körper feste Moleküle herausführt, der Urin — für gewöhnlich wenigstens — eine konzentriertere Flüssigkeit darstellt, als das Blut.

Wenn nun trotz dieser einander entgegen wirkenden Momente der osmotische Austausch an den verschiedensten Punkten des Organismus zwischen Blutserum, Gewebssäften und Zellen zu einem annähernden Gleichgewichtszustand führt, so ist dies, abgesehen von der ausreichenden Funktion des vornehmsten sekretorischen Organs, der Nieren, hauptsächlich der regulatorischen Fähigkeit der Salze zu danken. Organische Substanzen haben vermöge ihrer grossen Moleküle nur in geringem Masse die Fähigkeit den osmotischen Druck zu ändern. In um so höherem Grade dagegen die Salze, dank ihrer grossen Löslichkeit, ihrer Diffusibilität, welche ihnen gestattet, die permeablen Membranen zu passieren, dank ihrer Dissoziationsfähigkeit endlich, die die Spaltung der Salzmoleküle in sogenannte „Jonen“ bewirkt und so die Anzahl der Moleküle erhöht. Unter den Salzen kommt, schon wegen seiner quantitativ grössten Verbreitung im Körper, dem Kochsalz die hauptsächlichste osmoregulatorische Fähigkeit zu.

Da nun Leben bzw. Gesundheit des Individuums an eine bestimmte Konstanz des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten

gebunden erscheinen, so ist die Unersetzlichkeit der Salze in der Ernährung aus ihren osmotischen Eigenschaften wohl verständlich. Daneben wird ein neuer Gesichtspunkt für die Kenntnis der Bedeutung der Salze durch die Untersuchungen von Loeb angebahnt, der gezeigt hat, dass die normale Funktion des Protoplasma an die Anwesenheit gewisser Salzionen und zwar in bestimmten Mengenverhältnissen gebunden ist. Noch sind indessen diese Befunde zu neuen Datums, um für die Stoffwechsellehre Verwendung finden zu können.

2. Die Salze im einzelnen.

Das Kochsalz.

Das Kochsalz, dessen wir als Hauptrepräsentanten der Salze schon bei Besprechung ihrer allgemeinen Bedeutung gedachten, nimmt unter den übrigen Salzen nach mehr als einer Richtung eine eigenartige Stellung ein und verlangt darum eine eingehendere Besprechung. Ist es doch das einzige Salz, das der Kulturmensch nicht in der Menge benutzt, in der es in den Nährstoffen von vornherein vorhanden ist, sondern das er ihnen noch zusetzt. Nur für Leben und Entwickelung des Kindes genügt das in der Milch vorhandene Kochsalz (ca. 0,8 g pro Tag).

Ueber die Gründe dieser auffälligen Erscheinung existiert eine ansprechende Hypothese von Bunge. Nach Bunge besteht in dem Kochsalzbedürfnis des Organismus ein Unterschied, je nachdem die Nahrung eine vorwiegend animalische oder vegetabilische ist. Bei Tieren kann man ein Verlangen nach Salz nur bei Herbivoren beobachten, niemals bei Fleischfressern. Und auch für den Menschen ergeben die sehr eingehenden vergleichenden ethnographischen Studien, die Bunge angestellt hat, dass diejenigen Volksstämme, die von Jagd und Fischfang und infolge dessen von einer animalischen Nahrung leben, das Salz nicht kennen oder nicht gebrauchen, während für diejenigen, die eine vorwiegende vegetabilische Kost zu sich nehmen, das Salz ein unentbehrliches Lebensmittel darstellt. Die Ursache dieser Verschiedenheit soll in dem Kaligehalt der Vegetabilien liegen. Kalisalze, die durch Resorption der Nahrung in das Blut gelangen und dort mit dem Kochsalz zusammentreffen, setzen sich, wenn wir als Beispiel das kohlensaure Kalium wählen,

zu Chlorkalium und kohlensaurem Natron um; beide werden als dem Blute überhaupt oder, wie das kohlensaure Natron, in einer stärkeren Konzentration, fremde Salze durch die Nieren ausgeschieden und es findet damit eine Verarmung des Blutes bzw. des Organismus an Chlor und Natron statt. • Instinktiv strebt der Körper darnach, diese mit seinem Bestande nicht verträgliche Abgabe zu ersetzen und somit erweist sich das Kochsalz nicht nur als ein Genussmittel, sondern sein Zusatz ist zur Erhaltung des Alkalibestandes des Organismus dringend notwendig.

Freilich fehlt dieser geistvollen Hypothese der stringente experimentelle Beweis. Denn von Bunge ist die Verarmung des Körpers an Kochsalz infolge der Einführung von Kalisalzen nur an einem Tage nachgewiesen. Es ist bis jetzt nicht festgestellt, ob diese brüske Entziehung — sie betrug bei gar nicht übermässiger Kalizufuhr pro Tag 6 g Kochsalz, d. h. fast die Hälfte des täglichen Umsatzes — auch bei längerer Kalieinfuhr stattfindet, und ob nicht, wenn der Körper seines Ueberschusses an Kochsalz sich entledigt hat, eine tiefe Einstellung des Kochsalzstoffwechsels, ein zähes Festhalten des Chlornatriums auch gegenüber den Kalisalzen stattfindet. Versuche in dieser Richtung fehlen noch, und auch Bunge selbst glaubt, dass an einer gewissen Grenze die Kochsalzabgabe aufhört. Damit wäre indessen für das Verständnis eines dauernden und nicht blos temporären Kochsalzbedürfnisses nichts gewonnen.

Der Kochsalzumsatz des modernen Kulturmenschen beträgt bei gemischter Nahrung etwa 15—16 g; die Ausscheidung erfolgt fast nur durch die Nieren, durch den Darm nur ein geringer Teil.

Ueber den Einfluss, den das Kochsalz auf den Stoffwechsel ausübt, sind zahlreiche Untersuchungen angestellt; allerdings entspricht nur ein verhältnismässig kleiner Teil den Anforderungen des modernen Stoffwechselversuches.

Was zunächst das der Nahrung zugesetzte Kochsalz betrifft, so fanden im Tierversuch Straub und Gruber eine geringe Herabsetzung des Eiweissumsatzes, die allerdings, besonders bei grössern Gaben, einem Steigen desselben bald Platz machte. Indessen spielt hierbei die wasserentziehende Wirkung des Kochsalzes eine Rolle; nur wenn man die letztere durch Zufuhr von soviel Lösungswasser, als es zur Ausscheidung braucht, ausschliesst,

erhält man die reine Wirkung der Kochsalzzufuhr und diese besteht, wie auch Untersuchungen am Menschen von Pugliese ergeben, in einer geringen Einschränkung des Eiweissstoffwechsels.

Wenig ist dagegen der Einfluss des in der Nahrung selbst vorhandenen Kochsalzes bzw. der Beschränkung desselben untersucht. Neuerdings fand Belli, dass die mangelhafte Aufnahme von Kochsalz, d. h. von nur soviel, als die freigewählte Nahrung schon an und für sich enthält, einen zwar begrenzten aber doch deutlichen Einfluss auf den Eiweissumsatz hatte, der erhöht war, sofort aber zur Norm zurückkehrte, sobald grössere Salzmengen der Nahrung hinzugesetzt wurden. Also auch hier erweist sich das Kochsalz, wie in den oben erwähnten Versuchen, als ein Sparmittel für Eiweiss.

Auf den Fettumsatz hat das Kochsalz so gut wie gar keinen Einfluss. Weder leidet unter seiner Entziehung die Fettresorption noch wird die Fetteinschmelzung, am Gesamtumsatz gemessen, dadurch tangiert.

Wird Kochsalz entzogen, so findet sehr rasch, schon in den ersten Tagen ein Chlorverlust von Seiten des Organismus statt. Das ist nicht nur bei besonders kochsalzarmer Diät der Fall, sondern auch dann, wenn die gewöhnliche Nahrung, nur ohne Kochsalzzusatz, genommen wird. Das Chlor, das er im Ueberschuss enthält, scheidet der Körper in kurzer Zeit aus, setzt sich dann aber auch mit der geringen Einfuhr ins Gleichgewicht. Sobald also der Organismus seinen in Blut und Geweben verfügbaren Salzbestand abgegeben hat, hält er den Rest mit grosser Zähigkeit fest und scheidet nicht mehr Kochsalz aus, als eingeführt wird.

Die Phosphate.

Phosphate werden dem Körper teils als anorganische Salze, teils als organische Phosphorverbindungen zugeführt. Auf die besondere Bedeutung der letzteren in Gestalt von phosphorhaltigen Eiweissverbindungen ist man erst in neuerer Zeit durch die Arbeiten von Röhmann und seinen Schülern aufmerksam geworden.

Als wertvolles Ergebnis der letzteren ist das Resultat hinzustellen, dass die Resorption und Assimilation des Phosphors, der zum Leben der Zelle und zum Aufbau der Gewebe unumgänglich notwendig ist, in weit grösserem Umfange bei den organischen,

als den anorganischen Verbindungen erreicht wird. Die Überlegenheit ersterer gegenüber den letzteren dokumentiert sich dadurch, dass bei Darreichung phosphorhaltiger Eiweissverbindungen der Körper Stickstoff und Phosphor zurückzuhalten vermag, während letzteres bei Fütterung der entsprechenden Phosphatmenge als Salz nicht der Fall ist. Aus phosphorfreiem Eiweiss und anorganischen Phosphaten vermag der Körper jedenfalls, wenn überhaupt, nur in sehr beschränktem Masse durch Synthese organische Phosphorverbindungen zu bilden.

Neben den phosphorhaltigen Eiweissverbindungen kommen noch in Betracht phosphorhaltige Fette oder in chemischer Struktur diesen wenigstens nahestehende Substanzen, wie das Lecithin. Im Tierexperiment zeigt sich, dass allein mit anorganischen Phosphaten und selbst mit Phosphoreiweissverbindungen das Leben der Tiere nicht erhalten werden kann; nur das Lecithin stellt einen phosphorhaltigen Nährstoff dar, der Eiweiss- und Phosphorbestand des Organismus schützt und damit einen für Aufbau und Erhaltung der Gewebe notwendigen Nahrungsstoff darstellt.

Die Untersuchungen an Menschen sind nicht alle in demselben Sinne ausgefallen; jedoch zeigen auch sie (Cronheim und Müller, Büchmann), dass das Lecithin als Beförderungsmittel des Ansatzes phosphorhaltigen Gewebes auch hier eine bedeutende Rolle spielt, freilich nicht eine so überlegene, dass es alle andern Phosphor enthaltenden Nahrungsmittel übertrifft. Von dem in der Nahrung enthaltenen Lecithin wird ein Teil gespalten (in Cholin, Stearinsäure und Glyzerinphosphorsäure), ein Teil geht in die Fäzes und ein dritter Teil wird unverändert resorbiert.

Die unterste Grenze für den Bedarf des erwachsenen Menschen an Phosphaten in der Nahrung liegt nach Ehrström zwischen 1 und 2 g. Die Phosphormengen, die durch die Nieren und den Darm zur Ausscheidung gelangen, schwanken in ihrer gegenseitigen Relation. Man kann ungefähr annehmen, dass bei gewöhnlicher Kost 30 % des eingeführten Phosphors durch den Darm den Körper verlassen; indessen sind die Schwankungen sehr erheblich, zwischen 12 und 50 %.

Die Ausscheidungsgrösse der Phosphate richtet sich, namentlich wenn in der Hauptsache anorganische Salze den Phosphatbedarf deckten, im wesentlichen nach der Einfuhr. Phosphorumsatz

und Stickstoffumsatz brauchen nicht, wie man früher angenommen hat, einander parallel zu gehn; sie werden von verschiedenen Gesetzen beherrscht, die allerdings für den ersteren noch nicht genügend erforscht sind. Jedenfalls kann der Organismus längere Zeit grössere Mengen Phosphor aufstauen, ohne dass dabei gleichzeitig auch ein Stickstoffgewinn erzielt wird und vice versa. Neben Bedingungen, die in dem Organismus selbst liegen, Wachstum u. dgl. spielt — so viel ist sicher — für die Gestaltung der Phosphorbilanz die Art der Phosphate in der Nahrung eine Rolle, also nicht nur ihre Quantität, sondern auch ihre Qualität.

Kalk und Magnesia.

Der Bedarf an Kalk für den erwachsenen Menschen wird nach neueren Untersuchungen (Reuvall) mit etwa 0,75 g pro Tag angegeben. Anders während der Periode des Wachstums; hier wird für die Zwecke des Knochenansatzes eine verhältnismässig weit grössere Menge benötigt. Forster veranschlagt die dazu nötige Menge allein auf etwa 0,5 g pro Tag in dem ersten Lebensjahr. Wie gross die Neigung zur Retention von Kalk beim Säugling ist, haben exakte Versuche von Magnus-Blauberg und Cronheim und Müller gezeigt. Blauberg fand, dass bei natürlicher Ernährung 75,8 % des eingeführten Kalkes vom Organismus ausgenutzt wurden; beim künstlich ernährten Säugling war die Ausnutzung allerdings eine schlechtere. Auch beim Erwachsenen kommt es nicht selten zu einer erheblichen Kalkanreicherung, wie Versuche zeigten, in denen man Eiweissmast zu erzielen beabsichtigte (Dapper, Kaufmann und Mohr u. a.), anch dann, wenn nur eine sehr kalkreiche Nahrung gegeben wurde (Herxheimer). Aber wie lange der Körper diesen „Gewinn“ festhält, wie er sich chemisch verteilt und ob das manchmal viele Gramm betragende Plus auch wirklich in den Bestand des Organismus aufgenommen, also zu einem dauernden Besitzstand wird, darüber wissen wir nichts; alle in dieser Beziehung angestellten Berechnungen haben nicht einmal einen approximativen Wert.

Die freigewählte Nahrung, sowohl die animalische, als die vetabilische enthält die notwendige Kalkmenge reichlich; dazu kommen noch die im Trinkwasser zugeführten Quantitäten. Indessen hängt die Ausnutzung der Kalksalze nicht nur von der eingeführten

Menge, sondern auch von der Form ab, in der sie dem Organismus angeboten werden. So besteht ein Unterschied zwischen vegetabilischer und Fleischnahrung; bei letzterer geht ein grösserer Teil des eingeführten Kalkes durch den Harn ab, als bei ersterer. Daneben spielen vor allem die im Organismus selbst gelegenen Bedingungen mit: Bei Bedarf, also in der Wachstumsperiode, vermag der Körper auch aus schlecht resorbierbaren Verbindungen Kalk anzusetzen.

Der bei weitem grösste Teil des Kalkes verlässt unter normalen Verhältnissen den Organismus durch den Darm, nur ein kleiner Teil durch die Nieren (zwischen 4—29 %). Das Verhältnis des Anteiles, in dem sich die Exkretionsorgane an der Ausfuhr beteiligen, kann durch verschiedene Nahrung resp. durch Zusätze zu derselben, erheblich modifiziert werden. Damit wachsen die Schwierigkeiten, sich aus der blossen Bestimmung des Harnanteiles selbst bei genauester Kontrolle der Nahrungseinfuhr ein richtiges Urteil über die Kalkstoffwechsel zu bilden — und in der Tat ist der grösste Teil der vorliegenden Untersuchungen kaum zu verwerten.

Noch spärlicher sind unsere Kenntnisse über die Magnesia. Im allgemeinen überwiegt die Magnesiaausscheidung im Harn diejenige des Kalkes, weil im Gegensatze zu letzterem für die Magnesia der Darm nicht die Hauptsekretionsstätte darstellt. Indessen lassen sich nach den Angaben von Renvall allgemeine Regeln hierfür nicht aufstellen, weil das gegenseitige Verhältnis beider im Harn, abgesehen von den in der Nahrung enthaltenen Mengen, auch von den Löslichkeitsverhältnissen der Erdphosphate im Harn abhängig ist. Bei gemischter Nahrung wird etwa 0,18—0,3 g Magnesia pro Tag ausgeschieden.

Eisen.

Der normale menschliche Harn enthält stets nur geringe Spuren von Eisen. Dieselbe betrug nach Nicola in 24 Stunden 0,0113 g, nach Neumann und Meyer 0,0098 g Fe. In der Hauptsache sind es organische, resorbierbare Eisenverbindungen, in welchen wir das Eisen aus der Nahrung aufnehmen, anorganische Eisensalze spielen nur eine unbedeutende Rolle. Besonders Bunge verdanken wir genauere Kenntnisse über Vorkommen und Menge des Eisens in den Nahrungsmitteln. Wir wissen durch ihn, dass

im Eidotter das Eisen als ein enukleoalbuminartige Verbindung enthalten ist, die die Vorstufe des Hämoglobins bildet und nach Bunge Haematogen genannt worden ist. Auch in den vegetabilischen Nahrungsmitteln ist Eisen an organische Stoffe locker gebunden. Wie aus einer von Bunge aufgestellen Tabelle zu entnehmen, gehören zu den eisenreichsten Nahrungsmitteln neben dem Eidotter, Spinat, Spargel, Rindfleisch, die in 100 g Trockensubstanz 10—24, 33—39, 10—24, 17 mg Eisen enthalten. Sehr eisenarm ist der Reis und ganz auffallenderweise die Milch mit nur 2,3 mg Eisen auf 100 g Trockensubstanz, so dass also in der Säuglingsnahrung nicht der für das Wachstum der Gewebe notwendige Eisenvorrat enthalten zu sein scheint. Nach Bunge bekommt aber der Säugling bei der Geburt bereits in seinen Organen ein derartiges Eisenquantum mit, dass trotz der relativ eisenarmen Nahrung eine Steigerung des Hämoglingehaltes ermöglicht wird.

Die Bedeutung des Eisens für den Stoffwechsel liegt in seiner Rolle als Material zur Hämoglobinbildung. Es hat lange Zeit zur Diskussion gestanden, ob nur das organische Eisen resorbiert und assimiliert resp. in den Organen (an erster Stelle Leber und Milz) zur Aufspeicherung kommt oder auch das anorganische. Entgegen der ursprünglichen Auffassung Bunges, dass das anorganische Eisen sich nicht selbst an der Hämoglobinsynthese beteiligt, sondern nur indirekt zu einer Umwandlung der organischen Eisenverbindungen in Hämoglobin den Anstoss gibt, steht heut wohl fest (Jaquet, F. Müller, Tartakowsky), dass auch das anorganische Eisen resorbiert wird und die Gesamthämoglobinmenge vermehrt. Allerdings scheint die Hämoglobinbildung aus den organischen Eisenverbindungen sich leichter zu vollziehen.

III. Kapitel.

Der Gesamtstoffwechsel.

a) Allgemeine Bemerkungen.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Pettenkofer und Voit ist bis in die letzten Jahre — und gerade in diesen besonders — der Gesamtstoffwechsel von Gesunden und auch von Kranken eingehend studiert worden. Alle die zahlreichen Einzelresultate sind zum Teil mit einer nicht übereinstimmenden Methodik gewonnen. Um sie richtig zu würdigen bezw. sie mit einander vergleichen zu können, wird es nötig sein, zunächst einen allgemeinen Ueberblick über die verschiedenen Wege zu geben, auf denen eine Bestimmung der Gesamtzersetzungen im Tierkörper unternommen werden kann. Indem wir wegen aller Einzelheiten in der Methodik auf ein späteres Kapitel verweisen, beabsichtigen wir an dieser Stelle nur in Kürze darzulegen, aus welchen Grössen sich ein Schluss auf den Gesamtstoffwechsel ziehen lässt.

Der zunächst beschrittene Weg war der, die gesamte Nahrungszufuhr für eine längere Periode, gewöhnlich von 24 Stunden, zu bestimmen und sie mit der Gesamtausgabe zu vergleichen. Zu diesem Zwecke war erforderlich zunächst die Kenntnis des Brennwertes der Speisen. Daneben mussten berücksichtigt werden die Ausscheidungen, und zwar von Stickstoff in Harn und Fäces, von Kohlenstoff in denselben, ferner die des Kohlenstoffs in der Exspirationsluft und zum Schluss noch die Wasserabgabe. Die Kenntnis des ausgeführten Stickstoffs gestattet einen Schluss auf den Eiweissumsatz; die des ausgeführten bezw. durch die Atemluft ausgeschiedenen Kohlenstoffs gibt uns einen Massstab für den Umsatz der verbrannten Kohlehydrate und Fette. Der Zeitraum von

24 Stunden genügt, um alle Verbrennungen bis zu ihren Endprodukten ablaufen zu lassen. Auf diesem Wege würden wir also eine umfassende Uebersicht über das eingeführte und das ausgeführte bezw. im Körper umgesetzte Material erhalten. Am meisten geeignet sind dazu solche Apparate, die neben der Bestimmung der ausgeatmeten Kohlensäure auch die des eingeatmeten Sauerstoffes gestatten. Denn die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure repräsentiert ganz verschiedene Energiemengen, je nachdem sie der Verbrennung von Eiweiss, Fetten oder Kohlehydraten entstammt.

Diese einen längeren Zeitraum berücksichtigende Methodik erscheint als die souveräne, wenn es gilt eine genaue Bilanz von Einnahme und Ausgabe festzustellen. Aber sie ist einerseits nicht frei von Uebelständen und andererseits nicht geeignet, alle sich bezüglich des Stoffumsatzes aufdrängenden Fragen zu lösen. Ihr Hauptübelstand liegt in ihrer Umständlichkeit: Es ist ohne weiteres klar, dass ein Aufenthalt von 24 Stunden in einer Respirationskammer, wie sie es verlangt, schon das Studium des Stoffumsatzes beim gesunden Menschen schwierig, beim kranken Menschen so gut wie unmöglich machen und fast ausschliesslich auf den Tierversuch verweisen würde. Und die Grenzen, die ihrer Anwendung bezüglich der zu lösenden Fragen gezogen sind, bestehen darin, dass sie uns wohl den Gesamtumsatz kennen lehrt, d. h. die ganze Summe desselben, aber nicht die einzelnen Summanden, aus denen diese sich zusammensetzt bezw. die einzelnen Faktoren, die darauf einwirken. Diese Faktoren, die nur kurze Zeit in Tätigkeit sind und schnelle vorübergehende Aenderungen des Stoffumsatzes auslösen, paralysieren sich natürlich während einer längeren Beobachtungszeit derart, dass sie dann nicht in die Erscheinung treten; sie können nur durch kurzdauernde Versuche bestimmt werden. Daher erscheint es wünschenswert, eine Methodik zu besitzen, die für kurze Untersuchungen geeignet ist, und infolge ihrer Bequemlichkeit auch zu klinischen Untersuchungen an Kranken herangezogen werden kann.

Das von Speck und insbesondere von Zuntz-Geppert ausgebildete Verfahren misst den in kleinen Intervallen — allerdings kann die Versuchsanordnung auch durch Stunden fortgesetzt werden — verbrauchten Sauerstoff, sowie die ausgeatmete Kohlensäure.

Man nennt das Verhältnis von $\frac{CO_2}{O}$ den respiratorischen Quotienten. Er ist abhängig von der Art des zur Zersetzung kommenden Materiales und darum je nach der Nahrung verschieden. Bei Zersetzung von Muskelsubstanz beträgt er 0,793, bei Zersetzung von Fett 0,707 und bei solcher von Stärke ist er = 1[1]).

Es ermöglicht uns also dies Verfahren durch die Kenntnis des respiratorischen Quotienten einen Einblick in die Art, in welcher sich Eiweiss, Fett und Kohlehydrate am Gesamtumsatz beteiligen; es lehrt uns ferner, wie wir noch sehen werden, in welcher Weise diejenigen Faktoren, die in erster Reihe Aenderungen des Gesamtumsatzes bedingen, das sind die Ernährung und die Muskelarbeit, auch den Umsatz der einzelnen Nahrungsstoffe verschieben.

Kann nun aus dem Gaswechsel, wie er nach Zuntz-Geppert bestimmt war, auch ein Schluss auf den Kraftwechsel, auf den Gesamtumsatz gezogen werden? Dagegen ist namentlich von Rubner eingewendet worden, dass der Sauerstoffverbrauch deswegen kein allgemein gültiges Mass der Zersetzungen im Tierkörper sei, weil die Verbrennungsenergie, die er repräsentiert, sein kalorisches Aequivalent, keine einheitliche Grösse darstellt, ebensowenig, wie die Kohlensäure; es ist verschieden, je nach der Art der verbrannten Substanz und verhält sich nach den Untersuchungen von Rubner für die Verbrennung von Muskelfleisch, Fett und Rohrzucker, wie 100 : 109 : 118,6. Indessen stellen sich nach neuen Angaben (Zuntz) die Differenzen wesentlich niedriger. Der kalorische Wert für das Eiweiss ist höher, der für die hauptsächlich im Stoffwechsel in Betracht kommenden Kohlehydrate, nämlich Stärke und Glykogen kleiner als oben angegeben, so dass sich die Grenzen für die Schwankungen, die durch die Art der zur Verbrennung kommenden Substanz bedingt werden, wesentlich einengen.

b) Die den Gesamtstoffwechsel beeinflussenden Faktoren.

1. Gesamtstoffwechsel und Körperbeschaffenheit.

Der Gesammtstoffwechsel ist eine Funktion des arbeitenden Zellmateriales; er ist also abhängig von der Grösse desselben und

1) Die nähere Begründung dieser Zahlen siehe später bei dem Kapitel „Methodik der Stoffwechseluntersuchungen".

müsste proportional derselben wachsen. Reduziert man aber bei Tieren verschiedener Grösse und Masse den Verbrauch auf ein und dieselbe Gewichtseinheit, etwa ein Kilogramm, wie dies am gebräuchlichsten ist, so findet man nach Rubner erhebliche Differenzen, je nachdem es sich um grosse oder kleine Organismen handelt: das kleine Tier hat verhältnismässig einen bei weitem intensiveren Stoffverbrauch, als der grosse.

Der Grund dieser Erscheinung liegt nach Rubner darin, dass der Stoffumsatz in der Hauptsache von der Oberflächenentwickelung abhängt. Im Verhältnis zum Körpergewicht ist aber die Hautoberfläche um so grösser, je kleiner die Tiere sind. Da die grosse Oberfläche auch mehr Wärme abgibt als die kleinere, so müssen solche Tiere mehr Wärme produzieren, als grössere, um sich vor Abkühlung zu schützen. Berechnet man bei ungleich grossen Tieren den Stoffverbrauch auf die gleiche Oberfläche, so fallen, wie Rubner zeigt, die grossen Differenzen fort, die sich ohne diese Korrektur bei der blossen Berechnung auf das Körpergewicht ergeben.

Auch beim Menschen lässt sich die Oberfläche berechnen und zwar nach der sogenannten Mehschen Formel: $O = K\sqrt[\frac{3}{2}]{a}$. In dieser Formel bedeutet K eine konstante Grösse (beim Menschen = 12,3) und a das Körpergewicht des betreffenden Individuums in Gramm.

Dies „Oberflächengesetz“ von Rubner ist für Tiere verschiedentlich bestätigt worden, so von Richet uod Slowzoff. Allerdings sieht letzterer Autor in der Oberflächenentwickelung nicht das einzige massgebende Moment für den Stoffverbrauch.

Am Menschen sind dagegen Abweichungen von diesem Gesetze für die verschiedenen Lebensalter konstatiert, die unmöglich von der Oberfläche abhängig sein können, sondern auf eine verschieden intensive Protoplasmatätigkeit hindeuten, und wir betrachten daher zuerst den Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Stoffumsatz.

Wir besitzen hierüber sowohl eine Reihe älterer Untersuchungen von Scharling, Andral, Gavarret und Speck, als ganz besonders neuere, die mit allen verbesserten Hilfsmitteln der Methodik durchgeführt sind von Sondén und Tigerstedt und von Magnus-Levy und Falk. Es ergiebt sich aus ihnen folgendes:

1. Im Kindesalter: Hier finden Sondén und Tigerstedt die Kohlensäureausgabe weitaus grösser als bei Erwachsenen. Selbst wenn sie nach Rubner nicht auf das Körpergewicht, sondern auf die Oberfläche berechnet wird, übersteigt sie die Werte bei letzteren bedeutend. Allerdings hat gegen die Versuche dieser Autoren Rubner den nicht unberechtigten Einwand erhoben, dass bei ihnen der später noch zu besprechende Einfluss der Verdauungsarbeit und vor allem die Muskelunruhe nicht ausgeschlossen war. In der Tat könnte ja ein Teil der gefundenen Steigerung auf den grösseren, in lebhaften Muskelaktionen sich kundgebenden Bewegungsdrang, wie er dem kindlichen und jugendlichen Alter eigen ist, bezogen werden. Indessen ist diese Fehlerquelle bei Magnus-Levy und Falk ausgeschaltet, da die Versuchspersonen in nüchternem Zustande und bei möglichster Muskelruhe unsersucht sind. Trotzdem findet sich auch hier eine deutliche Steigerung, gegenüber dem Stoffumsatz Erwachsener.

2. Im Greisenalter: Es ist eine alte Erscheinung, dass bei Greisen das Nahrungs- bezw. Kalorienbedürfnis herabgesetzt ist. So genügten in einem Falle (Kövesi) 20 Kalorien pro Körperkilo, um den Stoffbestand zu erhalten. Auch die Eiweissmenge, mit welcher sich der greisenhafte Organismus in das Gleichgewicht setzt, liegt unter der Norm.

Nach Rubner erklärt sich diese Tatsache einfach durch das geringere Körpergewicht und vor allem durch die geringere äussere Arbeitsleistung des Greises, während ein im Senium selbst bezw. einer dadurch bedingten Zelländerung begründetes Sinken des Stoffverbrauches nicht statthaben soll.

Indessen finden Sondén und Tigerstedt, dass auch bei völliger Muskelruhe, im Schlafe, der Gaswechsel alter Leute gegen den von Erwachsenen und Kindern herabgesetzt ist. Und zu dem gleichen Resultate kommen M. Levy und Falk.

Sehr instruktiv ist in dieser Beziehung eine von den beiden letztgenannten Autoren mitgeteilte Tabelle, aus der die Differenzen im Stoffverbrauch von Kindern und Greisen gegenüber Erwachsenen bei gleichem Gewicht und Längenwachstum recht ersichtlich sind. Sie betragen:

	Greise O-Verbrauch Prozent	Greise CO_2 Prozent		Kinder O-Verbrauch Prozent	Kinder CO_2 Prozent
Gruppe I	— 14	— 20	Weiber	+ 12	+ 22
Gruppe II	— 19	— 10		+ 3	+ 8
Gruppe III	— 21	— 16			
Gruppe IV	— 27	— 26			
Gruppe I	— 25	— 21	Männer	+ 10	+ 28
Gruppe II	— 19	— 9		+ 8	+ 15
Gruppe III	— 17	— 22			

3. Bei Erwachsenen: Die Werte für den respiratorischen Gaswechsel schwanken bei Erwachsenen sehr, je nachdem bei absoluter Muskelruhe untersucht worden ist oder nicht. Mit der Zuntz-Geppertschen Methode fand A. Löwy Werte für den Sauerstoffverbrauch für Minute und Körperkilo, die zwischen 5,36 und 3,33 ccm differierten. Etwas enger liegen die Grenzen in den Versuchen von Magnus-Levy und Falk; als Mittelwert für erwachsene, nicht fettleibige Männer nehmen sie einen Sauerstoffverbrauch von 3,41 und eine Kohlensäureproduktion von 2,77 pro Kilo und Minute an. In beiden Versuchsreihen handelte es sich um Personen, die bei möglichster Muskelruhe und in nüchternem Zustande untersucht waren; wo diese beiden Bedingungen nicht strikt innegehalten worden sind, wie in den Untersuchungen von Sondén und Tigerstedt fallen die Werte für den Gaswechsel bedeutend höher aus.

Für das einzelne Individuum ergibt sich unter gleichen äussern Bedingungen eine ausserordentliche Konstanz seines Gaswechsels (Zuntz u. a.).

Ein Unterschied des Geschlechts existiert, wenigstens beim erwachsenen Individuum nicht; Männer und Weiber zeigen, sowohl absolut, als auch auf das Körperkilo berechnet, gleichen Gaswechsel in der Ruhe.

4. Der Stoff- und Kraftwechsel des Säuglings zeigt gewisse Abweichungen, die wir noch mit einigen Worten berühren müssen. Aus Arbeiten von Scherer und Forster und ganz besonders aus eingehenden Untersuchungen von Rubner und Heubner ergibt sich, dass der Säugling bei Erhaltungskost einen Kraftwechsel

zeigt, der kleiner ist als der eines Erwachsenen (Zwerges) von gleichem Körpergewicht. Die Norm für den Säugling ist aber das Wachstum und in diesem Zustande findet ein erheblich höherer Stoffwechsel statt; derselbe übertrifft den des Erwachsenen bei weitem an Intensität, mag man nun die Berechnung auf das Kilo Körpergewicht oder auf die Oberfläche vornehmen; etwa im dritten Monat wird die grösste Intensität erreicht. Pro Kilo Körpersubstanz fanden Rubner und Heubner beim Säugling 89 und 69 Kalorien, während beim Erwachsenen etwa 34 Kalorien benötigt werden.

Es geht aus den genannten Untersuchungen hervor, dass unbeschadet der ausserordentlichen Wichtigkeit, die Körpergewicht und vor allem Oberflächenentwicklung für den Gesamtumsatz haben, doch von grossem Einfluss das Lebensalter ist. Wie dies Hoesslin als erster ausgesprochen hat, müssen wir die spezifischen Abweichungen des Kraftwechsels, die wir bei Jungen und Greisen gegenüber dem mittleren Lebensalter finden auf Aenderungen in der protoplasmatischen Energie der Zelltätigkeit beziehn, so zwar, dass dieselbe in der Jugend erhöht, im Alter dagegen erniedrigt ist.

Von erheblicher Bedeutung ist ferner die Körperbeschaffenheit, d. h. die Zusammensetzung der Körpersubstanz. Selbstverständlich können wir uns hinsichtlich letzterer nur auf Vermutungen beschränken und nur bei groben Aenderungen derselben gegen die Norm, grossem Fettgehalt u. dgl. Werte in Rechnung stellen, die annähernd der Wirklichkeit entsprechen. Wie gross das wirklich Umsatz leistende Eiweissmaterial im Körper ist, wie gross dem gegenüber der nur als toter Maschinenteil in Betracht kommende Ballast, wie Fett, Bindegewebe etc. ist, lässt sich nicht genau ermitteln.

Andrerseits müsste ein Individuum mit sehr kräftig entwickelter Muskulatur, ceteris paribus, da er ja eine grössere Masse arbeitenden Protoplasmas besitzt einen erheblicheren Stoffumsatz auch während der Ruhe zeigen, als ein muskelschwaches. Versuche, die das bestätigen, liegen in der Tat vor. So fand A. Löwy auffallend hohe Werte für den Stoffumsatz bei seinen muskelkräftigsten Versuchspersonen, während allerdings in den Beobachtungen von Magnus-Levy und Falk dieser Faktor nicht zum Ausdruck gelangt. Hier zeigten gerade Personen mit einer das

Durchschnittsmass weit überragenden und leistungsfähigen Muskulatur einen Stoffverbrauch in der Ruhe, der durchaus nicht die Norm übertraf, manchmal sogar hinter derselben noch zurückblieb.

Indessen scheinen doch Versuche beweisend zu sein, die bei einem und demselben Individuum parallel einer Aenderung in der Körperbeschaffenheit auch eine solche im Gesamtverbrauch nachweisen. Solche Angaben besitzen wir von Zuntz-Schumburg: Dieselben konnten an marschierenden Soldaten konstatieren, wie dort, wo durch angestrengte Muskeltätigkeit trotz sinkendem Körpergewicht die Muskelmasse zugenommen hatte, auch der Umsatz in der Ruhe höher war, als vorher. Und auch im Tierversuche war ähnliches der Fall.

2. Gesamtumsatz und Muskelarbeit.

Die Muskelarbeit ist der mächtigste Faktor, der auf den Umsatz im Organismus wirkt; unter den vielen Einflüssen, die das Mass der Gesamtzersetzung einer längeren, z. B. 24stündigen Periode bedingen, steht er obenan.

Um ihn in seiner Grösse richtig abzuschätzen, ist es notwendig, den Umsatz in der Ruhe zu kennen. Dabei müssen wir uns aber klar werden, dass die Werte für den Ruheumsatz verschieden ausfallen müssen, je nachdem es sich um eine völlige Ausschaltung sämtlicher Arbeit leistenden quergestreiften Muskelgruppen handelt oder nur um dasjenige Minimum von Bewegung, das im gewöhnlichen Leben unter Ruhe verstanden wird.

Im letzteren Zustande, wo also die absolute Muskelruhe durch anscheinend nur kleine, meist unwillkürliche Bewegungen unterbrochen wird, kann, wie ein Vergleich zwischen den von Magnus-Levy und Falk einerseits, Sonden und Tigerstedt und Johannson andererseits ermittelten Zahlen zeigt, trotzdem eine Differenz von ca. 30 % in den Werten resultieren.

Völlige Muskelruhe findet im Schlafe statt; hier haben wir auch den Tiefstand des Umsatzes. Aber derselbe wird nicht durch den Schlaf an sich bedingt, sondern durch das Fehlen jeglicher freiwilliger Muskeltätigkeit. Wo es gelingt, absolute Ruhe einzuhalten, stimmen darum die dabei gefundenen Werte mit denen für den Schlaf überein. (A. Löwy u. a.).

Schon die gewöhnlichen Beschäftigungen des täglichen Lebens, die man noch nicht als eine intensive Muskelarbeit bezeichnen würde, können den Umsatz erheblich steigern. So fand Johannson bei gewohnter Tätigkeit eine Steigerung seines Ruhebedarfes um 30 %. Aehnlich sind die Werte bei Atwater und Benedict und bei Zuntz und Schumburg. Bei A. Löwy finden wir sogar eine Erhöhung des Energieverbrauchs von 70 bezw. 96 % für eine Tätigkeit, die man im allgemeinen noch unter die „sitzende Lebensweise“ subsumiert. Veranlagung und Temperament spielen jedenfalls bei dem Kraftverbrauch des einzelnen, auch für verhältnismässig geringfügige Leistungen, eine bedeutende Rolle und lehren, dass der Ruheverbrauch nicht massgebend für den Nahrungsbedarf sein kann, weil er auch bei leichtester Arbeit in ganz verschieden grossem Masse erhöht wird. Zuntz berechnet in seinen Untersuchungen zur Physiologie des Marsches, dass der Zuwachs für die bei Stehen, Gehen und den gewöhnlichen Verrichtungen des täglichen Lebens erforderliche Arbeit innerhalb weiter Grenzen schwankte, zwischen 400 und 1500 Kalorien. Die Kenntnis dieser Tatsache ist deshalb von Wichtigkeit, weil sie uns lehrt, warum bei einer und derselben Kost ein Mensch Fett ansetzt, ein anderer nicht. Wenn — um im Rahmen der oben angeführten Grenzzahlen ein Beispiel zu wählen — ein Individuum für dieselbe Art Muskelarbeit 1100 Kalorien weniger verbraucht als das andere, so würde es bei derselben Nahrungszufuhr pro Tag $1100 : 9{,}0 = 120$ g Fett ansetzen, wo ein anderer vielleicht gerade im Stoffgleichgewicht sich befindet. Von den verschiedenen Momenten, welche den ungleichen Stoffverbrauch verschiedener Individuen bei einer und derselben Arbeit bedingen, ist am besten gekannt und studiert der Einfluss der Uebung. Mit steigender Uebung lernen Tier und Mensch ökonomischer, d. h. mit geringem Kräfteverbrauch arbeiten, während umgekehrt bei Ermüdung ein vermehrter Gaswechsel gefunden wird (Zuntz und Lehmann, A. Löwy, Zuntz und Schumburg). Bei marschierenden Soldaten zeigte sich, dass unter dem Einflusse der Ermüdung die gleiche Arbeit einen Mehrverbrauch an Sauerstoff von 2—21 % erforderte. Noch stärker war der Mehrverbrauch bei ermüdendem Radfahren (Leo Zuntz). Hier betrug die Steigerung fast 30 %. Nach Löwy hängt der ungünstige Einfluss der Ermüdung auf den Stoffverbrauch des arbeitenden

Muskels in der Hauptsache damit zusammen, dass die zuerst für die Arbeit in Tätigkeit gesetzten, am besten dazu geeigneten und trainierten Muskelgruppen allmählich ausser Dienst gesetzt und dafür andere, weniger geübte und darum auch weniger sparsam arbeitende, in Funktion treten. Nach Schnyder ist es nicht die Grösse der Leistung, sondern die der Anstrengung bei Muskelarbeit, welche den Einfluss auf den Stoffumsatz bestimmt. Sowohl er als auch Gruber fanden, als sie die Kohlensäureauscheidung von Individuen miteinander verglichen, die eine und dieselbe Arbeit vor und nach erlangter Uebung leisteten, dass im letzteren Falle eine Ersparnis von 25—30 % eintrat. Ebenso wie die Uebung wirkte auch die fortschreitende Kräftigung des Körpers (bei Rekonvaleszenten).

Verschiedene Arten von Muskeltätigkeit haben auch einen verschieden grossen Einfluss auf den Stoffumsatz; systematische Untersuchungen hierüber verdanken wir Speck und ganz besonders Zuntz[1]) und seinen Schülern.

Schon die blosse aufrechte Körperhaltung mit Anspannung der Muskulatur, also das Stehen, ergibt Differenzen gegenüber dem ruhigen Liegen, die in manchen Beobachtungen über 10 % des Ruheumsatzes ausmachten.

Beim Gehen auf ebener Erde ist der Verbrauch proportional der Weglänge und dem fortzubewegenden Gewicht und er wächst mit der Geschwindigkeit. Nach Zuntz erfordert die der Arbeitsmessung zu Grunde gelegte mechanische Einheit, das Meterkilogramm, unter günstigen Arbeitsbedingungen etwa 7,5 kleine Kalorien (auf die Wärmeeinheit, die sogenannte grosse Kalorie entfallen 1000 kalor.). Der Gang auf horizontaler Strasse erfordert etwa 500—600 kalor. pro Kilogramm und 1000 Meter bei etwa 75 Meter Minutengeschwindigkeit. Ein Mensch von 80 Kil. würde also für 1000 Meter 80 . 550 = 44 grosse Kalorien brauchen; in der Minute etwa 3 Kalorien, das ist das $2\frac{1}{2}$fache des Verbrauchs bei absoluter Ruhe. Würde der betreffende 100 Meter steigen, so würde die Steigarbeit = 800 . 100 . 7 . 5 kal. = 60 Kalorien betragen; auf einer Stasse mit 10 % Steigung würde also die Gesamtarbeit (Fort-

1) S. besonders Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches (Bibliothek Coler. Bd. VI) und Zuntz, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. Bd. V.

bewegung auf der Horizontalen + Steigung) = 104 Kalorien oder $\frac{104.75}{1000}$ = 7. 8 Kalorien pro Minute ausmachen.

Mit wachsender Geschwindigkeit wächst der Verbrauch zwischen 60 und 100 Meter Minutengeschwindigkeit um 2,4 Kal. pro Meter bei 1000 Meter, über 100 Meter in noch stärkerem Verhältnisse.

Genau studiert (Leo Zuntz) ist ferner der Stoffverbrauch beim Badfahren: Von einen 70 kg schweren Menschen werden stündlich gegen den Ruheverbrauch mehr zersetzt:

bei 9 km Weg in der Stunde 183 Kalorien,
„ 15 „ „ „ „ „ 313 „
„ 22 „ „ „ „ „ 571 „

Ueber den Verbrauch bei einer Tätigkeit, die hauptsächlich die Muskulatur der oberen Extremität in Bewegung setzt, orientieren einige von Rubner und Wolpert ermittelte Zahlen:

Es wurde gegen gewöhnliche Ruhe die Kohlensäureausscheidung gesteigert:

bei einer Handnäherin . . . . . um 13 %
bei einem Schneider . . . . . . um 22 %
bei einem Schuhmacher . . . . . um 47 %

Die am Ergostaten geleistete Arbeit kann (nach Zuntz) mit etwa 10 kalorien Verbrauch für das Meterkilogramm veranschlagt werden. Auf einige andere Zahlen, die den Einfluss der besonders zu therapeutischen Zwecken verwendeten Arbeit auf den Stoffverbrauch beleuchten, kommen wir an anderer Stelle zurück.

Anhang: Die Quelle der Muskelkraft.

Die Frage, mit welchem Material der Muskel arbeitet, welcher Nährstoff bei Muskeltätigkeit verbraucht wird, hat seit Dezennien eine lebhafte Diskussion hervorgerufen. Sowohl das Eiweiss, wie die Fette, als auch die Kohlehydrate sind als die Quelle der Muskelkraft bezeichnet worden und erst in den letzten Jahren ist auf diesem Gebiete ein gewisser Abschluss erzielt.

Im Gegensatz zu der Auffassung Liebigs, wonach auf Kosten und mit Hilfe des Eiweisses die Muskelarbeit vor sich geht, erbrachte Voit in Gemeinschaft mit Pettenkofer und einer Reihe von Schülern den Nachweis, dass bei Tier und Mensch erhebliche, ermüdende Muskelarbeit geleistet werden kann, ohne dass sich im

Umsatze des Eiweisses eine Aenderung gegen die Ruheperiode zu zeigen braucht. Wo dieselbe trotzdem vorhanden war, handelte es sich, so schloss er, um eine sekundäre, nicht durch die Arbeit an sich bedingte Erscheinung: Infolge des Verbrauches stickstofffreier Substanzen bei der Muskeltätigkeit wird weniger Eiweiss als sonst gespart, und darum gerät mehr in Zerfall. Daneben lernte man noch andere Faktoren kennen, welche in den Versuchen mancher Autoren den erhöhten Eiweissumsatz bei Muskelarbeit erklärten, ohne dass dabei auf die Arbeit als Ursache zurückgegriffen zu werden brauchte. So bei Oppenheim die Dyspnoe bei erhöhter Arbeitsleistung, während ohne solche ein vermehrter Stickstoffzerfall nicht eintrat; so bei Argutinsky und Krummacher die ungenügende Ernährung. Mangelhafte Nahrungszufuhr führte zu einer zum Teil recht erheblichen Mehrausscheidung von Eiweiss bei Muskelarbeit, während dieselbe bei ausreichender Ernährung, gleichgiltig ob dieselbe eiweissreich oder eiweissarm war, ausblieb (Hirschfeld).

Und auch, wo diese Momente nicht mitspielten, wo trotzdem der Mehrzerfall von Eiweiss ein ziemlich beträchtlicher war, ergab der Vergleich desselben mit der geleisteten Arbeit, dass die dabei aufgewendete Energiemenge durchaus nicht ganz, höchstens zu einem kleinen Teile durch das verbrannte Eiweiss bestritten werden konnte (Krummacher). Die marschierenden und erhebliche Arbeitsleistungen verrichtenden Soldaten (Zuntz und Schumburg) schieden zwar mehr Stickstoff aus, als während der Ruhe; aber die Grösse der Mehrzersetzung an Eiweiss ging durchaus nicht der Arbeit parallel, sondern wurde durch verschiedene Nebenumstände, vor allem die Höhe der Aussentemperatur, beeinflusst.

Diesen Tatsachen gegenüber hält allerdings Pflüger bis heut an der Anschauung fest, dass das Eiweiss, ebenso wie es die Ursache jeder Lebensbetätigung sei, auch die alleinige Quelle für die Muskelkraft abgebe.

Er stützt sich dabei auf die Tatsache, dass erhebliche Muskelarbeit auch dort geleistet wird, wo nur geringe Mengen von Fett und Kohlehydraten im Organismus zur Verfügung stehn, wo dieselbe eben nur auf Kosten von Eiweiss erfolgen kann. Und wenn sich rechnerisch ergibt, dass der Nutzwert des umgesetzten eiweisshaltigen Materiales nicht imstande ist, sei es die notwendige Wärme

zu erzeugen, sei es die geleistete äussere Arbeit zu erklären, so hält es Pflüger nicht für ausgeschlossen, dass im lebenden Muskel die Eiweissstoffe mehr Kraft entwickeln, als im Kalorimeter, dass also das lebendige Zelleiweiss mit einem höheren Verbrennungswert in Rechnung gestellt werden muss, als dies bis jetzt auf Grund von Untersuchungen ausserhalb des Organismus geschehn ist.

Die so lange fortgeführte Streitfrage, ob es nur die stickstoffhaltigen oder nur die stickstofffreien Bestandteile der Nahrung sind, welche im Muskel in mechanische Arbeit umgesetzt werden, hat an ihrer prinzipiellen Bedeutung heut zunächst dadurch verloren, dass wir wissen, dass aus dem Eiweissmolekül N-lose Moleküle hervorgehn. Es spricht, wie wir schon wiederholt Gelegenheit hatten zu betonen, vieles dafür, vor allem auch Erfahrungen der Pathologie, dass das Eiweissmolekül nicht stets bis in seine Endprodukte vollständig abgebaut wird, sondern dass aus ihm Kohlehydrate abgespalten werden, während der Rest wieder synthetisch zum Aufbau von Eiweiss verwandt wird. Insofern ist also indirekt sicherlich auch das Eiweiss die Quelle der Muskelarbeit. Dieser partielle Abbau des Eiweissmoleküls und sein Wiedereintreten in den Stoffwechsel mag auch im Sinne Pflügers ihm unter Umständen einen höheren kalorischen Wert verleihen, als aus der gewöhnlichen Annahme, dass sämtliches Eiweiss direkt bis zu Harnstoff etc. verbrannt würde, folgt. Insofern kann man mit Verworn davon sprechen, dass „bei der Arbeit ein Eiweissumsatz im Muskel stattfindet, ohne dass der Stickstoff des umgesetzten Eiweisses im Harn erscheint“ und in dem fortwährenden Aufbau und Zerfall hochkonstituierter Eiweisskörper, die Verworn „Biogene“ nennt, eine direkte Quelle der Muskeltätigkeit sehn, gegenüber der „alimentären“, die „intracelluläre bzw. intramuskuläre“. Ohne weiteres muss auch Pflüger zugegeben werden, dass die Muskelarbeit auf Kosten des Eiweisses dort erfolgt, wo dem Organismus nur wenig stickstoffloses Material zur Verfügung steht, wo — bei ausschliesslicher Ernährung mit Eiweiss — dem Muskel gewissermassen keine andere Wahl bleibt. Aber bei der gewöhnlichen Ernährung der Menschen haben wir es mit derartigen exzeptionellen Verhältnissen des Laboratoriumsexperimentes nicht zu tun und entsprechend dem Umstande, dass stickstoffhaltige und stickstofflose Substanzen gleichmässig in der Nahrung enthalten

sind, vermag auch der Organismus je nach Bedarf beide zur Bestreitung seiner Arbeit zu verwenden.

Für diese Annahme spricht besonders das Verhalten des Eiweisses bei der Muskelarbeit. Wir sahen vorhin, dass manche Autoren einen Mehrzerfall von Eiweiss bei Muskelarbeit vermissten, andere ihn fanden. Es scheint nach den Ergebnissen der positiven Versuche allerdings, als ob er immer vorhanden wäre und nur manchmal so spät in Erscheinung tritt, dass er in Versuchen, die kurze Zeit nach der geleisteten Arbeit abgebrochen werden, nicht oder nur zum kleinen Teil wahrgenommen wird. Ist indessen die Annahme richtig, dass der Muskel sich unter dem vorhandenen Material dasjenige aussucht, was ihm am reichlichsten zur Zeit der Arbeit zuströmt, so müsste, wenn es gelänge, ihm in diesen Momenten möglichst viel stickstofffreie Stoffe zuzuführen, der Zerfall von Eiweiss beschränkt oder ganz aufgehoben werden. In der Tat konnte Caspari zeigen, dass die Zufuhr von Fett und Kohlehydraten unmittelbar vor der geleisteten Arbeit, die Verteilung der Eiweissration auf die Zeit nach der Arbeit, den Eiweisszerfall nicht nur aufhob, sondern sogar zu einem Ansatz von Eiweiss führte. Hier, wo während der Arbeit vorwiegend N-freie Nahrungsbestandteile zirkulieren, verbraucht der Muskel diese, und spart sogar das wertvolle Eiweiss, während er, wie oben erwähnt, dieses angreift, wo ihm anderes Material nicht oder nur in geringem Umfange geboten wird.

In welchem Verhältnis die einzelnen Nährstoffe als Quellen der Muskelkraft dienen, ist durch die Untersuchungen von Zuntz und seinen Schülern (Heinemann, Frentzel, Reach u. a.) klargelegt. Es zeigt sich, dass diese Stoffe sich annähernd im Verhältnis ihrer Verbrennungswärme vertreten können. Von Chauveau und Seegen war behauptet worden, dass unter den stickstofflosen Substanzen der eigentliche Kraftspender der Zucker wäre, dass die Fette zum Zwecke der Arbeitsleistung erst Kohlehydrate abspalten müssten, bei direkter Oxydation dagegen nicht imstande wären, kinetische Energie zu liefern. Bei dieser Abspaltung ginge natürlich Energie verloren — Chauveau berechnet den Verlust auf 29 % — und es müsste, wenn die Theorie richtig wäre, das Fett eine viel schlechtere Kraftquelle für den Muskel darstellen als die Kohlehydrate. Das ist indessen nach den er-

wähnten, im Zuntzschen Laboratorium angestellten Versuchen, in denen bei Kohlehydrat- und Fettkost genau messbare Arbeit geleistet wurde, nicht der Fall: Fett und Kohlehydrate waren bei ihrer Oxydation im Tierkörper imstande, in nahezu gleich ökonomischer Weise, entsprechend ihren kalorischen Werten, kinetische Energie zu liefern.

Auch die sehr eingehenden Versuche von Atwater über den Gesamtstoffwechsel bei Muskelarbeit ergaben nur ganz geringe Differenzen zugunsten der Kohlehydrate als Kraftquelle gegenüber isodynamen Mengen Fett. Und Atwater zieht selbst aus diesen kleinen Unterschieden nur den Schluss, dass sie individuellen Besonderheiten der Versuchspersonen zuzuschreiben wären, nicht aber etwaigen Besonderheiten der Kohlehydrate als Kraftspender.

Weiterhin zeigen die Versuche von Atwater aufs neue, dass ein beträchtlicher Teil der bei Muskelarbeit verbrauchten Energie von andern Stoffen als dem Eiweiss herrühren muss, und dass die Theorie, wonach das Eiweiss die einzige oder auch nur hauptsächlichste Quelle der Muskelkraft darstellt, der Begründung entbehrt. So konnten in einem Versuche bei weitgehendster Schätzung nur etwa 600 Kalorien von Eiweiss geliefert werden, während das Wärmeäquivalent der Muskelarbeit, die geleistet wurde, gegen 1500 Kalorien betrug.

Als praktisch wichtiges Resultat ergibt sich aus diesen Darlegungen: Eine einheitliche Quelle der Muskelkraft gibt es weder im Sinn Liebigs noch im Sinn Voits. Je nach der Zusammensetzung der Nahrung kann sowohl der stickstoffhaltige als der stickstofflose Anteil derselben vom Organismus herangezogen werden. Für gewöhnlich benutzt indessen der Organismus als Kraftquelle die Kohlehydrate und Fette. Dass Eiweiss tritt dabei zurück und spielt nur unter exzeptionellen Ernährungsverhältnissen eine hervorragende Rolle. Menschen, die starke körperliche Arbeit leisten, bedürfen daher besonders einer Zufuhr stickstoffloser Nahrungsmittel.

3. Gesamtumsatz und Ernährung.

Die Nahrungsaufnahme übt einen nach Quantität und besonders nach Qualität verschiedenen Einfluss auf den Stoffumsatz aus.

Im Hungerzustande stellt sich der Sauerstoffverbrauch und die

Kohlensäureausscheidung rasch auf ein Minimum ein, auf dem sie verharren. Das ist sowohl am Tier (Rubner) als auch am Menschen durch Versuche an Hungerkünstlern (Zuntz und Lehmann, Luciani u. a.) festgestellt. Wir werden bei Betrachtung der Stoffwechselverhältnisse während der Inanition ausführlicher auf diesen Punkt zurückkommen und betrachten hier diese Tatsache nur als die Grundlage, die ermöglicht, Abweichungen von dem Hungerwerte, sofern äussere Reize und Muskeltätigkeit ausgeschlossen sind, vor allem auch für möglichst gleichbleibende Umgebungstemperatur gesorgt ist, auf die Nahrungszufuhr zu beziehen.

Dieser „Hunger“ oder Nüchternwert ist etwa 12—14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erreicht.

Der Einfluss der Nahrungsaufnahme ist sowohl in kurzdauernden Versuchen nach den Zuntzschen Methoden als auch in Tagesperioden (Rubner) untersucht.

Mit der ersten Versuchsanordnung fand Magnus-Levy, dass Fettaufnahme nur eine geringe Steigerung des Gaswechsels hervorruft, auch wenn der Bedarf an Fett bei weitem überschritten war. Ftwas grösser fiel die Steigerung auf Kohlehydratzufuhr aus; am grössten bei Eiweissnahrung. Ganz evident war hier der Einfluss im Tierversuch; die Steigerung der Oxydation betrug bei abundanter Eiweisskost bis 70 % und die Tiere machten durch die Vermehrung der Atemfrequenz den Eindruck, als ob sie künstlich erwärmt worden wären. Und zwar war dies eine „spezifische Eiweisswirkung“, nicht etwa auf Rechnung der dem tierischen Eiweiss beigemengten Extraktivstoffe zu setzen; sie war auch bei pflanzlichem, von Extraktivstoffen freien Eiweiss ausgesprochen[1]).

Beim Menschen fiel die Steigerung des Gaswechsels durch Eiweisskost nicht so hoch aus; immerhin betrug sie noch etwa 20 %.

Unter dem Einfluss einer freigewählten Kost berechnet Magnus-Levy den Zuwachs des Gesamtumsatzes, den dieselbe für eine Tagesperiode ausübt, auf etwa 13 %.

Der verschiedene wärmesteigernde Einfluss abundanter

1) Allerdings ist bei Eiweissnährpräparaten (Somatose) die Steigerung des Sauerstoffverbrauches etwas geringer, als bei Fleisch; sie tritt auch später auf (Cronheim).

Nahrung macht sich, wie Rubner gezeigt hat, nicht nur als vorübergehende Wirkung, als „Episode“ im Stoffwechsel geltend, sondern er zeigt sich auch in Versuchen, die die während einer Tagesperiode erzeugte Wärme messen. Bei den N-freien Nahrungsstoffen ist diese Wärmemehrung allerdings nur gering, etwa 4 %, dagegen ist sie auch hier beim Eiweiss eine sehr erhebliche, etwa 18 %.

Wie kommt nun diese Steigerung des Umsatzes durch die Nahrungsaufnahme zustande?

Man hat angenommen (Zuntz und Mering), dass es die Verdauungsarbeit ist, welche die Zunahme der Zersetzungen nach Nahrungsaufnahme bedingt. Indessen spricht dagegen einerseits die absolute Grösse des Zuwachses, andererseits die Tatsache, dass dieselbe bei den einzelnen Nahrungsmitteln eine verschiedene und speziell beim Eiweiss eine so bedeutende ist. Es ist nun kein Grund zu der Annahme vorhanden, dass gerade bei der Verdauung von Eiweiss von den Drüsen des Magens und Darmkanals so viel mehr Arbeit geleistet wird, als bei den Kohlehydraten oder Fetten. Wenn die Darmarbeit sicherlich eine Rolle bei der Steigerung der Oxydationsprozesse spielt, so ist sie jedenfalls nicht ihre einzige, vielleicht auch nicht einmal die hauptsächlichste Veranlassung. Wir müssen uns wohl vorstellen, dass durch die einzelnen Nahrungsmittel ein spezifischer Reiz aui die Zellen des Organismus ausgeübt wird, der sie zu vermehrte Tätigkeit anregt und dass dieser Reiz für die Eiweissnahrung am grössten ist.

4. Der Einfluss der Umgebungstemperatur.

Ob Aenderungen in der äusseren Temperatur des umgebenden Mediums die Wärmeproduktion des Menschen beeinflussen, auf welchen Wegen und in welchem Sinne, ist eine Streitfrage, die lange unentschieden geblieben ist. Die Untersuchungen Pflügers und seiner Schule hatten gelehrt, dass bei Warmblütern mit steigender äusserer Temperatur der Stoffverbrauch sinkt, mit fallender steigt. Für den Menschen war indessen diese Angabe namentlich von Speck und von Senator bestritten worden, die bei Abkühlung (durch Bäder) nur eine geringe Steigerung der Kohlesäureausscheidung fanden; dieselbe bezog Speck in der

Hauptsache auf die durch den kutanen Kältereiz ausgelösten Muskelkontraktionen, Zittern, Frösteln u. dgl.

In grösserem Umfange und mit neuer Methodik sind diese Untersuchungen später von A. Löwy wieder aufgenommen worden. In einer ganzen Anzahl von Fällen fand A. Löwy bei Abkühlung überhaupt keine Steigerung der Verbrennungsprozesse; mitunter sogar eine Verminderung. Aber auch wo — etwa bei der Hälfte der Versuchspersonen — eine Steigerung des Stoffumsatzes zu konstatieren war, ergab sich eine deutliche Beziehung zwischen dem Verhalten des Gaswechsels und dem der Muskeln. Wenn die betreffenden Individuen möglichst Muskelruhe innehielten, blieb auch die Erhöhung der Oxydationsprozesse aus. Umgekehrt war parallel den stärksten, durch den Kältereiz ausgelösten Muskelkontraktionen auch der Ausschlag im Stoffverbrauch nach oben am grössten (bis 41 %). Uebrigens vermochte auch die höchste beobachtete Steigerung des Stoffwechsels das Sinken der Körpertemperatnr nicht aufzuhalten.

Die Resultate A. Löwys sind von Johannson durchaus bestätigt worden: Unter Ausschaltung von Muskelbewegungen konnte er an sich selbst eine über die Grenzen der Versuchsfehler hinausgehende Zunahme der Kohlensäureausscheidung nicht konstatieren.

Es scheint also bezüglich der Wärmeregulation gegenüber Kälte ein gewisser Unterschied zwischen Menschen und Tier, namentlich den zu Versuchszwecken verwendeten Tieren mit kleiner Oberfläche (Kaninchen und Hund) vorhanden zu sein. Letztere bedienen sich in der Hauptsache der sogenannten „chemischen“ Wärmeregulation, d. h. sie regulieren, besonders durch Muskelkontraktionen, ihren Stoff- und zwar in der Hauptsache ihren Fettverbrauch. Beim Menschen herrscht dagegen die „physikalische“ Regulation vor (Rubner); es sind nicht sowohl Aenderungen in der produzierten Wärme, mit denen sich der Mensch gegen Abkühlung wehrt, als vielmehr eine Beschränkung der Wärmeentäusserung, wie sie durch veränderte Füllung der Hautgefässe und durch Schwankungen in der Wasserdampfabgabe durch Haut und Lungen erzielt wird. Allerdings soll nach Rubner auch die chemische Regulation beim Menschen nicht ganz fehlen.

Wie steht es nun bei Erhöhung der Temperatur der umgebenden Medien?

Man hat früher geglaubt, dass hohe Temperatur der Luft, wie sie beispielsweise in den Tropen herrscht, das Nahrungsbedürfnis vermindert und dass der Tropenbewohner entsprechend seiner geringeren Wärmeabgabe an die gegenüber anderen Klimaten höher temperierte Umgebung auch eine geringere Wärmeproduktion brauche. Indessen haben neuere Untersuchungen, namentlich von Eyckmann, diese weitverbreitete Annahme als irrig erwiesen: Ein in Batavia lebender Europäer von 65 kg Körpergewicht setzte sich mit einer Nahrung in das Gleichgewicht, die etwa 2500 Kalorien betrug: das sind zirka 40 Kalorien auf das kg Körpergewicht und bedeutet eher noch einen etwas grösseren Verbrauch als in unsern Breitengraden. Bei Eingeborenen stellen sich die Werte sogar noch auf ein etwas höheres Niveau ein. Auch der Sauerstoffverbrauch eines und desselben Individuums zeigte nach diesen Versuchen in Europa und in den Tropen so gut wie gar keine Differenzen, so dass wir den Einfluss der umgebenden hohen Lufttemperatur auf den Stoff- und Gaswechsel nur als relativ unerheblich veranschlagen können. Freilich liegen auch gegenteilige Angaben vor. So behauptet in der jüngsten Zeit Ranke wieder, dass bei heisser Umgebungstemperatur, in den Tropen die Nahrungsaufnahme eine wesentlich verminderte wäre, unter das Mindestmass des Bedarfes noch bei weitem herabsinken könne. Der instinktive Regulator zwischen Wärmeproduktion und Stoffersatz, der Appetit, versage in solchen Fällen zugunsten des Wärmehaushaltes, um diesen nicht über Gebühr zu belasten, und diese ständige Einschränkung des Bedarfs führe in ihren letzten Konsequenzen zu dem Marasmus der an das Tropenklima Ungewöhnten. Die Frage erscheint also noch nicht völlig geklärt.

Heisse Bäder können — das ist sicher gestellt — in bedeutender Weise auf den Gesamtverbrauch einwirken, und zwar im Sinne einer Erhöhung. Zu diesem Resultate ist wenigstens jüngst Winternitz im Gegensatze zu älteren Angaben von Speck und von Riethus gekommen. Diese Steigerung fällt verhältnismässig gering aus, wenn, wie dies auch in den Versuchen der zuletzt genannten Forscher der Fall war, die Körpertemperatur selbst nicht durch das Bad erhöht wurde: Dann erhöht sich der Sauerstoffverbrauch um nicht mehr als etwa 20 %; bei protrahierten Bädern, die bis über die Dauer von 2 Stunden fortgesetzt werden, allerdings wohl auch um das doppelte.

Viel grösser ist dagegen die Steigerung bei heissen Bädern, von 39—41°, die auch die Körpertemperatur in die Höhe treiben. Hier berechnet Winternitz eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bis zu 110 %, der Kohlensäure sogar bis zu 136 %. Ein Teil dieser Steigerung ist allerdings auf die vermehrte Atemgrösse infolge von Vertiefung der Atmung und erhöhter Frequenz der Atemzüge zu beziehen. Aber dieser Faktor allein kann die beträchtliche Vermehrung der Oxydation nicht erklären; wenn man ihn in Abzug bringt, so resultiert immer ein erhöhter Sauerstoffverbrauch von 35—78 %, der durch eine Erhöhung des gesamten Stoffumsatzes zustande kommt.

5. Klima und Gesamtumsatz.

Untersuchungen der letzten Jahre verdanken wir die Kenntnis der wichtigen Tatsache, dass zu den Faktoren der Umgebung, welche den Stoffumsatz des Menschen beeinflussen, auch das Klima gehört.

Studiert ist vor allem der Einfluss des Höhenklimas. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung sind schon in der Ruhe gesteigert und zwar in einem solchen Masse, dass diese Vermehrung durch eine verstärkte Atemtätigkeit allein nicht erklärt werden kann. (A. Löwy, J. Löwy, Zuntz, Zuntz und Durig.) Allerdings ergaben sich dabei grosse individuelle Unterschiede; bei manchen Personen tritt die Steigerung der Oxydationsprozesse schon bei 1600 Meter Höhe ein, bei andern erst bei einer Höhe über 3000 Meter. Auch die Dauer dieser Steigerung ist eine sehr wechselnde; mitunter kehren die Werte schon nach Tagen wieder zur Norm zurück, bei andern dauert auch bei der Rückkehr aus dem Hochgebirge in die Ebene die Steigerung noch eine Zeitlang an und klingt erst ganz allmählich wieder ab (Jaquet und Stähelin). Nicht ohne Einfluss scheint die Gewöhnung zu sein: Dauernd im Hochgebirge lebende Individuen lassen die Steigerung des Ruhestoffwechsels über die normalen Werte hinaus vermissen, während sie bei Bewohnern der Ebene, die nur zeitweilig das Hochgebirge aufsuchen, deutlich ausfällt.

Entsprechend diesen Verhältnissen ist auch der Nahrungsbedarf im Hochgebirge ein höherer (Ranke). Und zwar fand

sich eine beträchtliche Mehraufnahme von Kohlehydraten und Eiweiss, während die Fettzufuhr in dem freigewählten Kostmass keine Aenderung gegenüber der Ebene aufwies. Die Wärmeproduktion war nach Ranke pro qm Oberfläche um ca. 300 kalorien höher; sie überstieg in der Höhe von 1860 m die gleiche bei 500 m um etwa 20 %.

Welchem der vielfachen Faktoren, die den Begriff des Hochgebirgsklimas ausmachen, diese merkwürdige Wirkung zuzuschreiben ist, Belichtung, Wärmestrahlung, verändertem Luftdruck, Luftelektrizität u. dergl., ist bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise festgestellt. Bei künstlicher Luftdruckerniedrigung in der pneumatischen Kammer tritt jedenfalls eine Veränderung des Stoffumsatzes nicht ein (A. Löwy) und auch bei raschen Aufstiegen in eine ähnliche oder noch grössere Höhe als im Hochgebirge, im Luftballon ist eine deutlich wahrnehmbare Erhöhung des Stoffwechsels nicht gefunden worden (v. Schrötter und Zuntz). Allerdings betrug hierbei der Aufenthalt in der Höhe nur wenige Stunden.

Wie der Ruhestoffwechsel ist auch der Verbrauch bei Arbeit im Hochgebirge gegen die Verhältnisse in der Ebene gesteigert.

Das Material, das diese Steigerung der Verbrennungsprozesse bestreitet, ist in der Hauptsache das stickstofflose: Fett und Kohlehydrate. Ein Mehrzerfall von Eiweiss findet nicht statt; in Versuchen von Jaquet und Stähelin ergab sich sogar ein Ansatz von Eiweiss, sei es nun, dass derselbe auf Kosten einer regeren Blutbildung erfolgt, sei es, dass eine mehr oder weniger intensive Neubildung anderer Gewebselemente statt hat.

Allerdings konnten Zuntz und A. Löwy diese Erfahrungen nicht allgemein bestätigen, vielleicht weil die Nahrung in ihren Versuchen weniger Eiweiss enthielt als bei Jaquet. Wo man von dem Hochgebirgsaufenthalt therapeutisch besonders eine gesteigerte Blutbildung und eine Vermehrung des Eiweissreichtums der Organe, besonders der Muskeln erwartet, wird man daher jedenfalls gut tun, auf die Zuführung einer an Eiweiss reichen Kost Wert zu legen.

Einen gewissen Parallelismus mit dem Hochgebirgsklima zeigt in seiner Einwirkung auf den Stoffwechsel das Seeklima, wenigstens soweit die einzigen, bis jetzt nur an 3 Personen ausgeführten Versuche (A. Löwy und Franz Müller) eine Verallgemei-

nerung gestatten. Auch hier zeigte sich unter dem Einflusse der Seeluft eine Erhöhung des Ruhestoffwechsels, aber auch hier markierten sich sehr deutlich individuelle Differenzen, indem die erhebliche Steigerung bei der einen Versuchsperson (12½ %) rasch abklang, während die geringere bei einer andern (7½ %) während des ganzen Aufenthaltes an der See anhielt.

6. Der Einfluss bestimmter Organe.

Die Sekrete einer Reihe von Drüsen, die nicht nach aussen entleert werden, sondern durch sogenannte „innere Sekretion" in den Kreslauf gelangen, sind, wie wir jetzt wissen, für den Stoffwechsel von weittragender Bedeutung. Während manche dieser Sekrete für den Abbau einzelner im Stoffwechsel entstehender Produkte notwendig sind, kennen wir andere, und zwar bis jetzt zwei, denen wir auch eine Wirkung auf den Gesamtumsatz zuschreiben müssen. Das eine ist das Sekret der Schilddrüse. Der Einfluss dieses Organs auf den Stoffverbrauch ist sowohl nach der negativen, wie nach der positiven Seite hin studiert. Nach der negativen, in dem, wie zuerst Magnus-Levy nachwies, bei einem an Myxödem leidenden Manne, dem die Schilddrüse fehlte, der Stoffumsatz ein abnorm niedriger war, jedenfalls weit niedriger, als bei Individuen von annähernd gleichem Körpergewicht und gleicher Körperbeschaffenheit. Die Darreichung von Schilddrüsensubstanz vermochte nun — und damit ist auch der positive Beweis geliefert — den Stoffumsatz deutlich in die Höhe zu treiben, und zwar betrug die Steigerung bis 76 %. Allerdings hielt sie sich gewöhnlich innerhalb niedriger Grenzen (etwa um 20 %). Derartige Resultate sind auch von Thiele und Nehring, Stüve u. a. erzielt worden.

Allerdings ist das Resultat nicht immer ein konstantes; die Steigerung des Stoffwechsels nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz kann fehlen. So vermissten sie Andersson und Bergmann, als sie für äusserste Muskelruhe der Versuchspersonen sorgten. Indessen sind die von einwandsfreien Beobachtern gefundenen Erhöhungen des Stoffwechsels zu gross, als dass sie nur auf vermehrte Muskelkontraktionen und nicht vielmehr auf eine wirkliche Steigerung der Stoffzersetzung bezogen werden könnten. Das scheint am besten aus dem Umstande hervorzugehn, dass die

Schilddrüsensubstanz bereits vorhandene geringfügige Steigerungen des Stoffwechsels erhöht, dass sie im Verein mit andern Faktoren auch dann noch wirkt, wenn sie ohne dieselben versagt. Mit kleiner Flamme glühende Verbrennungsprozesse lodern gleichsam unter dem Einflusse der Schilddrüse mächtig auf. So beobachteten Jaquet und Svenson, dass in nüchternem Zustande Individuen auch die Verabreichung von Thyreoideasubstanz nicht reagierten. Dagegen erfuhr ihr Sauerstoffverbrauch eine beträchtliche Vergrösserung, wenn die Applikation der Schilddrüse in eine Phase traf, in der durch die Nahrungsaufnahme bereits eine unbedeutende Zunahme der Verbrennungsprozesse (s. früher) erzielt worden war.

Zu den Organen, denen man nach neueren Untersuchungen einen Einfluss auf den Gaswechsel zuschreiben muss, gehören auch die Geschlechtsorgane. Wir haben früher gesehn, dass die Sexualfunktion den Eiweissumsatz nicht unbeeinflusst lässt; aber auch auf den Gesamtumsatz wirkt sie in einer nach klinischen Erfahrungen schon lange vorausgesetzten, durch das biologische Experiment nunmehr auch bewiesenen mächtigen Art und Weise ein.

Der Wegfall der Sexualfunktion durch Herausnahme der Sexualorgane (Kastration) führt in relativ kurzer Zeit zu einer deutlichen Reduktion des Gaswechsels. Dieselbe ist beim weiblichen Tier ausgesprochener, als beim männlichen, beträgt aber bei letzterem immer noch gegen 13 %. Dass es sich dabei wirklich um eine Folge des Ausfalles der Keimdrüsen bzw. eines von ihnen gelieferten, den Stoffwechsel steigernden innern Sekretes handelt, wird dadurch bewiesen, dass die Verabfolgung von Substanz, die aus weiblichen Keimdrüsen bereitet wird (Organtherapie), den gesunkenen Gaswechsel in die Höhe treibt, und zwar noch über die ursprünglichen Werte hinaus. Wo der Gaswechsel nicht gesunken war, also beim nicht kastrierten Tiere, ist dagegen die Darreichung der Ovarialsubstanz ohne jede Einwirkung auf den Stoffwechsel (Löwy und Richter).

Wir kommen auf diesen Punkt noch bei Gelegenheit der Besprechung der „Fettsucht“, die ja eine nicht seltene Folge der Kastration ist, zurück. Nicht unerwähnt soll jedoch bleiben, dass in Versuchen von Lüthje die Kastration ohne Einwirkung auf

den Gaswechsel blieb, und dass dieser Autor einen spezifischen Einfluss der Keimdrüsen auf den Stoffwechsel leugnet, bzw. die zu konstatierende Gewichtszunahme auf mangelhafte Bewegung, Aenderung des Temperaments u. dgl. mehr bezieht.

Ueber den Einfluss des Nervensystems auf den Gesamtstoffwechsel wissen wir so gut wie nichts. Die geistige Tätigkeit als solche übt nach den Untersuchungen von Speck keinen Einfluss auf die Oxydationsprozesse aus, wenigstens keinen solchen, der sich mit unsern bisherigen Methoden messen lässt.

II. Der Stoffwechsel in Krankheiten.

Allgemeine Bemerkungen.

Unsere folgenden Darlegungen gelten den Störungen des Stoffwechsels, wie sie sich in Krankheiten geltend machen. Dabei sind zunächst solche pathologische Zustände in Betracht zu ziehen, die nicht der Erkrankung eines oder mehrerer Organsysteme ihre Entstehung verdanken, sondern Begleiterscheinungen der verschiedensten Affektionen darstellen, dabei aber so einschneidend in den Ablauf der Stoffwechselprozesse eingreifen, dass sie eine gesonderte Darstellung erfordern: Die Inanition und das Fieber.

Was nun die Erkrankungen der einzelnen Organe bzw. Systeme betrifft, so ist dabei von vornherein hervorzuheben, dass nicht bei allen die Störung des Stoffwechsels — von den qualitativen Unterschieden abgesehn — eine gleichmässig grosse und deutlich in die Erscheinung tretende sein wird.

Man hebt ja von alters her eine Gruppe überhaupt aus dem Rahmen der andern heraus und legt ihr den Namen „Stoffwechselkrankheiten" bei, um damit anzudeuten, dass hier die Störungen des Stoffwechsels das primäre sind und auch im Vordergrunde des Krankheitsbildes stehn. Von der Berechtigung dieser Unterscheidung wird im Laufe der Darstellung die Rede sein.

Neben diesen „Stoffwechselkrankheiten" im eigentlichen Sinne des Wortes werden wir uns mit den Erkrankungen derjenigen Organe besonders zu beschäftigen haben, von denen man schon von der Physiologie her weiss, dass sie für den Ablauf mancher Stoffwechselprozesse eine weittragende Bedeutung besitzen und deren Funktionsstörungen sich daher auch durch relativ erhebliche Abweichungen des Stoffwechsels von der Norm verraten. Das sind

die Erkrankungen des Blutes, der Leber bzw. der andern grossen Darmdrüsen des Darmes selbst und der Nieren.

Eine andere Gruppe von Organerkrankungen alteriert den Stoffwechsel nur in geringerer Weise: das sind merkwürdigerweise die Erkrankungen des Magens, dann die des Respirations- und des Zirkulationsapparates.

Für die Affektionen des Nervensystems und die psychischen Erkrankungen fehlt es bis jetzt noch an leitenden Gesichtspunkten, die eine einheitliche Betrachtung über den Einfluss derselben auf den Stoffwechsel ermöglichten. Haben wir doch auch schon früher gesehn, dass unsere Kenntnis von der Bedeutung psychischer Vorgänge für den Stoff- und Kraftwechsel eine geringe ist oder vielmehr sich wahrscheinlich mit unsern bisherigen Methoden nicht messen lässt. Unsere Erfahrungen beschränken sich auf eine Reihe Einzelbeobachtungen, denen das vermittelnde Band bis jetzt noch fehlt und daher sollen sie in der folgenden Darstellung ebensowenig Berücksichtigung finden, wie die Erkrankungen des Sexualapparates und die des Bewegungsapparates, von denen das gleiche gilt.

Endlich sind es gewisse Infektionen und Intoxikationen — im weitesten Sinne des Wortes —, deren besonderer Einfluss auf den Stoffwechsel Erwähnung verdient. Als wichtig und in letzter Zeit viel studiert, kommen hier die Tuberkulose und das Carcinom in Betracht. In gewissem Sinne steht auch der Stoffwechsel bei der Basedowschen und der Addisonschen Krankheit im Zeichen einer „Intoxikation", und deshalb sollen sie an dieser Stelle ebenfalls besprochen werden.

I. Kapitel.

Der Stoffwechsel im Hunger und bei Inanition.

Unter Hunger verstehn wir in strengem Sinne nur die völlige Enthaltsamkeit von Nahrung. Für die Praxis kommen jedoch weit mehr Verhältnisse in Betracht, in welchen eine mangelhafte und unzureichende Nahrungsaufnahme stattfindet, die „Unterernährung". Der erste Fall, die vollkommene „Nahrungsabstinenz" ist namentlich im Tierexperimente genau studiert; die dabei gewonnenen Kenntnisse sind zu wertvollen Unterlagen für den Ausbau der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels überhaupt geworden. Denn es ist ohne weiteres klar, dass man, ebenso wie man die Bedeutung der Arbeit für den Stoffhaushalt nur richtig abschätzen kann, wenn man denselben in absoluter Ruhe untersucht hat, auch von einem Zustande der Inanition ausgehn muss, um den Einfluss der Ernährung im Stoffwechsel mit Sicherheit festzustellen. Die am Tiere gewonnenen Erfahrungen decken sich, wie man von vornherein erwarten darf, allerdings schon wegen der Kleinheit des Tierkörpers, der differenten Verhältnisse der Wärmeabgabe u. dgl. mehr, nicht völlig mit denen am hungernden Menschen. In dieser Beziehung ist nun besonders wertvoll, dass durch eingehende Stoffwechseluntersuchungen an einer Reihe von sportmässigen Hungerern auch am Menschen die grundlegenden Tatsachen für den Stoffwechsel bei völliger Enthaltung von Nahrung gewonnen, und wir nicht mehr auf die einfache Uebertragung der Tierexperimente angewiesen sind.

Es wäre aber unrichtig, wollte man ohne weiteres die hierbei ermittelten Tatsachen auch für die Verhältnisse bei der „Unterernährung" zu Grunde zu legen.

Die Unterernährung, wie sie uns bei einer Reihe von Krankheiten entgegentritt, ist ja hierbei nicht ein reiner Folgezustand des blossen Mankos an Nahrung, wie im Experiment, sondern es spielen die besonderen Bedingungen der ursächlichen Krankheit mit, die die Einwirkungen auf den Stoffhaushalt ganz wesentlich modifizieren können, auch dann, wenn die eigentliche Krankheit selbst abgeklungen ist.

Bei dem „Hungerexperiment" handelt es sich weiterhin um eine ganz plötzliche Nahrungsentziehung bei vorher gesunden, kräftigen Individuen. In den Zuständen der Unterernährung macht die Natur derartige Sprünge nicht; vielmehr kommen da dekrepide, heruntergekommene Patienten in Frage, bei denen der Stoffbestand ein anderer ist als bei den Personen der vorigen Kategorie, bei denen ferner sich die Folgen der allmählichen Gewöhnung, wie man von vornherein erwarten muss, in abweichender Weise geltend machen werden. Diese Punkte sind zu berücksichtigen, will man nicht für die Praxis aus den in ihrer Art gewiss sehr wertvollen Hungerexperimenten zu falschen Schlüssen kommen.

I. Der Gesamtstoffwechsel.

Am hungernden Tier ist namentlich durch die Untersuchungen von Rubner die wichtige Tatsache festgestellt, dass von einem sparsamen Wirtschaften des Organismus in Zeiten der Not, wo er mangels Nahrungsaufnahme von seinem eigenen Bestande leben muss, nicht die Rede ist. Der Energieumsatz fällt wohl mit dem sinkenden Körpergewicht; aber auf das Kilo Körpergewicht berechnet, ist er fast so hoch, wie sonst und ändert sich bis zum Tode wenig oder gar nicht.

Auch am hungernden Menschen fällt vor allem die grosse Konstanz des Sauerstoffverbrauches auf (Zuntz u. a.). Derselbe stellt sich bald auf einen niedrigen Wert ein, verharrt auf demselben aber fast gleichmässig bis zum Ende der Hungerperiode. Auf das Kilo Körpergewicht berechnet, ist der Wert sicher nicht geringer, sogar etwas höher als normal — der O-Verbrauch sinkt eben nicht in demselben Verhältnis wie das Körpergewicht — und entspricht etwa den Zahlen, die bei normaler Ernährung morgens in nüchternem Zustande gewonnen werden. Dabei stimmen die Re-

sultate sowohl in den Versuchen, die nur kurze Zeit umfassten (Zuntz und Lehmann), wie bei den auf eine 24 stündige Periode sich erstreckenden (Sondén und Tigerstedt) fast völlig überein. Der Kalorienumsatz stellt sich bei den einzelnen Hungerern auf 27—32 pro Kilo Körpergewicht.

Wir sehen also, dass in diesen Versuchen von einer Einschränkung der Zersetzungen im Hunger durchaus nicht die Rede ist, und diese Tatsache enthält einen deutlichen Wink auch für diejenigen Zustände, in denen es infolge langandauernder Unterernährung zu einem gewissen Marasmus gekommen ist. Man hat lange Zeit angenommen, dass in solchen Fällen eine sehr tiefe Einstellung des ganzen Stoffverbrauches stattfinde, dass derartige Individuen auch mit einer viel geringeren Kalorienzufuhr, als in der Norm, sich im Gleichgewicht erhalten oder sogar an Gewicht zunehmen können.

Solche Fälle kommen in der Tat vor; es wäre, wie schon oben bemerkt, unrichtig, sie auf Grund der Tatsachen, die an vollständig gesunden, kräftigen, nur sportmässig hungernden Menschen ermittelt sind, etwa völlig in das Reich der Fabel zu verweisen. Nicht nur an heruntergekommenen und lange Zeit unzureichend ernährten Kranken ergibt die Berechnung des Energiewertes ihrer Nahrung, dass sie sich schon bei weit unter der Norm liegenden Zahlen erhalten — diese Beobachtungen sind deshalb nicht völlig beweisend, weil die Rekonvaleszenz, wie wir noch zu konstatieren haben werden, abweichende Bedingungen schaffen kann. Aber auch bei gesunden Personen, nicht nur bei alten Spittelweibern, sondern z. B. auch bei armer, dauernd mangelhaft ernährter Arbeiterbevölkerung zeigt die Nahrungsberechnung Werte, die den theoretischen Voraussetzungen durchaus nicht entsprechen. Es scheinen eben bei einer derartigen Gewöhnung des Organismus Regulationsvorrichtungen in Tätigkeit zu treten, die eine allmähliche Anpassung an die stetig sinkende oder überhaupt in niedriger Kurve verlaufende Nahrungszufuhr ermöglichen. Immerhin sind das die Ausnahmen; die Regel ist, dass sich auch bei den elendesten und abgezehrtesten Personen, Gesunden wie Kranken, der Stoffbedarf nicht viel tiefer einstellt, als in der Norm, dass der Organismus eher mit einer gewissen Verschwendung, als etwa haushälterisch mit dem ihm zur Verfügung stehenden Materiale

umgeht, und dass dementsprechend die Ernährung, wie man v. Noorden zustimmen muss, nicht unter etwa 30 Kalorien pro Kilo Körpergewicht herabgehn soll.

Eine auffällige Erscheinung im Hunger, die von Zuntz und Lehmann, Luciani u. a. konstatiert worden ist, ist das Absinken des respiratorischen Koeffizienten auf einen sehr niedrigen Wert. Das Verhältnis der ausgeschiedenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff liegt unter 0,7, d. h. tiefer, als es (s. früher) theoretisch zu fordern wäre, wenn Eiweiss und Fett das Brennmaterial abgäben. Ueber die Ursache dieses Phänomens sind die Ansichten geteilt.

Zuntz und Lehmann nehmen an, dass Eiweiss und Fett nicht in normaler Weise zersetzt werden, vielmehr ein sauerstoffreicher Rest in den Organen zurückbleibe, allerdings nicht dauernd, sondern nur temporär, weil sonst eine so erhebliche Aenderung in der Organzusammensetzung hungernder Tiere vor sich ginge, wie sie durch die chemische Untersuchung festzustellen sein müsste, was nicht der Fall ist.

Nun sind gewisse Aenderungen in der chemischen Zusammensetzung des Körpers beim Hunger neuerdings (Umber u. a.) in der Tat beschrieben, indessen anderweitig bestritten worden.

Andrerseits wäre es aber auch möglich mit Jaquet anzunehmen, dass Aenderungen in der Lungenventilation, eine gewisse Somnolenz mit verflachter Atmung, das Phänomen nur vortäuschten.

II. Der Stoffwechsel im Einzelnen.

A. Der Eiweissumsatz.

1. Die Stickstoffausscheidung sinkt im Hunger langsam ab, um sich dann auf einen relativ konstanten Wert einzustellen. Im Verhältnis zu den karnivoren Tieren werden beim Menschen dabei recht beträchtliche Zahlen für den Eiweissumsatz beobachtet: So betrug bei dem Hungerer Cetti die niedrigste N-Ausscheidung durch den Harn am 8. Hungertage noch 8,9 g, d. i. nur etwa $^1/_4$ weniger, als bei voller Ernährung (Munk). Andere Autoren finden, allerdings in längeren Hungerperioden, niedrigere Werte: So bei Succi am 21. Tage 2,82 g N (E. und O. Freund); N. Paton und R. Stockmann am 25.—30. Hungertage im Mittel etwa 3,4 g N.

Für die Grösse des Eiweisszerfalles ist von hoher Bedeutung der Ernährungszustand, und zwar wird er in dieser Beziehung wesentlich beeinflusst, wie Tierversuche (zuletzt E. Voit) beweisen, vom Fettgehalt des Tieres. Je grösser der Fettgehalt, um so geringer verhältnismässig die Eiweisszersetzung; je geringer der Fettbestand, um so mehr geht der Eiweissumsatz in die Höhe. Ist der Fettgehalt ursprünglich ein sehr hoher, so tritt anfänglich parallel dem Fettschwund noch keine Steigerung des Eiweisszerfalles ein; erst wenn der Gehalt der Reservoirs an Fett und damit auch die zirkulierenden und in den Stoffzerfall einbezogenen Fettmengen unter eine gewisse niedre Grenze gesunken sind, hat jede weitere Verminderung eine Erhöhung des Eiweissumsatzes zur Folge. In gleicher Weise wie das Nahrungsfett den Zerfall von Eiweiss beschränkt, gilt dies auch für das Organfett.

Neben den zur Verfügung stehenden Fettdepots kommt weiterhin auch der Eiweissbestand in Frage bzw. das Verhältnis von Eiweiss zu Fett. Je grösser der ursprüngliche Eiweissgehalt ist, mit dem das Individuum in die Hungerperiode eintritt, um so mehr wird von Anfang an zersetzt. Auch aus diesem Grunde nimmt die Eiweisszersetzung bei mageren hungernden Personen grössere Dimensionen an, als bei fetten, weil erstere im Verhältnis zu letzteren über einen grösseren Eiweissbesitz verfügen.

Deshalb sind in manchen Hungerversuchen, wie bei Cetti und Breithaupt so hohe Werte für den Eiweissumsatz gefunden worden, die den Erfahrungen der Tierexperimente zu widersprechen scheinen. Es handelte sich eben um magere Personen mit einer vorhergegangenen an Eiweiss reichen Ernährung.

Gegen das Ende langer Hungerperioden, kurz vor dem Tode, pflegt der Eiweissumsatz beträchtlich anzusteigen (sog. prämortale Stickstoffausscheidung). Ueber die Ursachen dieser Erscheinung sind die Ansichten geteilt.

Lange Zeit hat die von C. Voit und Rubner vertretene und durch exakte Versuche gestützte Anschauung geherrscht, dass die gegen Ende des Lebens eintretende hochgradige Fettarmut das rapide Ansteigen des Eiweisszerfalles bedinge. Neuerdings sind gegen die ausschliessliche Giltigkeit dieser Lehre Bedenken von Schulz erhoben worden: Er gibt zwar die Möglichkeit zu, dass Fettschwund und Vermehrung des Eiweisszerfalles unter Umständen

in einem ursächlichen Zusammenhang ständen. Für diejenigen Fälle aber, in denen das stickstofffreie Material durchaus noch nicht völlig aufgebraucht ist zu dem Zeitpunkte, an welchem die Kurve der Eiweisszersetzung steil anzusteigen beginnt, sieht Schulz die Ursache in einem rasch einsetzenden und progredienten, alle Organe fast gleichmässig betreffenden Zelluntergang.

Nicht ganz so, wie im experimentellen Hunger, verhält sich die Eiweisszersetzung bei den Zuständen der chronischen Unterernährung. Hier sind zahlreiche Fälle beobachtet, bei denen sich der Eiweissumsatz auf einem so niedrigen Niveau bewegte, dass er bei weitem dasjenige der akut abgeschnittenen Nahrungszufuhr, wie bei Cetti und Breithaupt nicht erreichte. Der Organismus zeigt eine verhältnismässig grosse Anpassungsfähigkeit an den allmählich sinkenden Eiweissgehalt der Nahrung, so zwar, dass er sich nicht nur mit viel geringeren Mengen, als unter normalen Ernährungsverhältnissen, ins Gleichgewicht setzt, sondern auch bei solchen Gaben einen Eiweissansatz erreicht, bei denen dies für den kräftigen, gesunden unmöglich wäre. Dabei muss man beachten, dass es sich um dekrepide, hochgradig abgemagerte Individuen handelt, deren Eiweissbestand bei akuter Nahrungsentziehung besonders gefährdet erscheint.

Zwischen Eiweissstoffwechsel und Kraftstoffwechsel besteht bei der Unterernährung also ein gewisser Gegensatz. Bei letzterem sehen wir im grossen und ganzen kein Bestreben des Organismus, seinen Umsatz einzuschränken. Mit seinem kostbarsten Material jedoch, mit dem er sonst recht unökonomisch verfährt, mit dem Eiweiss, geht er relativ sparsam um; er zehrt nach Möglichkeit von seinem Fett und hat die Tendenz, auch unter ungünstigen Bedingungen Eiweiss anzuhäufen.

2. Der Abbau des Stickstoffs. Von den Komponenten des Stickstoffs zeigten die Harnsäure und Ammoniak im Verhältnis zum Gesamtstickstoff keine sehr wesentliche Verschiebung gegenüber der Norm. Ammoniak war entsprechend dem erhöhten Eiweiss- und Fettzerfall in etwas vermehrter Menge ausgeschieden. So beobachtete Nebelthau bei einer Patientin mit fast völliger Abstinenz durch 4 Tage hindurch Werte zwischen 0,72 und 0,42; bei Waldvogel lagen sie in einem 3 tägigen Hungerversuch etwas höher (zwischen 0,8 und 0,4 g). Auch die Purinkörper sind gegen

die Norm etwas erhöht, und zwar betrifft die Vermehrung mehr den Basenanteil als die Harnsäure (E. und O. Freund bei dem Hungerer Succi). Die im Hunger ja nur „endogen“ entstandenen Purinkörper können bis zu einem gewissen Grade als Massstab für den fortschreitenden Kernzerfall im Organismus dienen.

Aber weder die verhältnismässig geringfügige Vermehrung der Purinkörper, noch die des Ammoniaks können zur Erklärung der von E. und O. Freund am Hungerer Succi ermittelten Tatsache dienen, dass im extremen Hungerzustand der im Harnstoff enthaltene N nur bis 54—56 % des Gesamt-N (in der Norm etwa 85) ausmacht[1]).

Was für Körper der N-Rest enthält, ist bis jetzt noch nicht ermittelt; möglicherweise spielt der Amidosäurenstickstoff hierbei eine erhebliche Rolle, der z. B. in den Untersuchungen von Brugsch gegen die Norm um etwa das dreifache erhöht war.

Was die aromatischen Spaltungsprodukte des Eiweisses betrifft, so verschwindet bei hungernden Menschen, wie die Beobachtungen an den Hungerkünstlern und an abstinenten Geisteskranken beweisen, das Indikan bis auf Spuren aus dem Harn. Diese Tatsache spricht jedenfalls nicht für die von manchen Autoren angenommene Abhängigkeit der Indikanausscheidung von der Eiweisszersetzung bzw. die Bildung des Indikans im intermediären Stoffwechsel.

B. Die Fettzersetzung.

Das Fett ist dasjenige Material, welches in allen Zuständen akuten Hungers, wie chronischer Unterernährung am ehesten in die Bresche tritt, und dessen Vorrat am Körper, wie bereits erwähnt, für den Gang der Stoffzersetzung in erster Reihe bestimmend ist.

Ueber die Grösse der Fetteinschmelzung bei absoluter Inanition sind wir sowohl durch Tierversuche als durch die Experimente an verschiedenen „Hungerkünstlern“ in befriedigender Weise orientiert. Sehr bemerkenswert ist die ausserordentliche Konstanz

1) An demselben Hungerer hat ähnliche Werte neuerdings Brugsch ermittelt; dabei war allerdings auch die Ammoniakausscheidung eine sehr hohe und im Zusammenhange damit die der Acetonkörper (s. später).

des Fettverlustes: Bei dem Hungerer Cetti betrug der Fettverlust am 9. und 10. Hungertage fast ebensoviel, wie am 1.—4., d. h. ca. 140 g bzw. 138 g, während der korrespondierende Eiweissverbrauch 68, bzw. 86 g war. Und bei dem Hungerer Succi war der Fettverlust mit 170 g noch am 29. Hungertage auf derselben Höhe, wie am ersten Tage, während der Eiweisskonsum auf etwa ein Drittel reduziert war.

In kurzdauernden Versuchen werden für die Fetteinschmelzung innerhalb 24 Stunden noch grössere Zahlen gefunden, als die hier angegebenen, so bei Pettenkofer und Voit 215 g pro Tag, bei Ranke 204 g. Allerdings handelte es sich hierbei um fettreichere Personen, bei denen mehr zerfallendes Material von vornherein zur Verfügung stand.

Für die Beziehungen, in denen Fett und Eiweiss die Kosten des Stoffzerfalles tragen, kommt der jeweilige Vorrat an beiden Stoffen in Betracht. Bei magern Personen kann man rechnen, dass drei- bis viermal soviel Fett zerstört wird, als Eiweiss. Berechnet man diese Zahlen auf das Verhältnis, in welchem sich die beiden Stoffe an der Wärmeproduktion, dem Gesamtkraftwechsel beteiligen, so springt der eminente Wert des Fettes als Reservestoff deutlich in die Augen: Es leistet danach das Fett des Körpers 4—9 mal soviel als das Organeiweiss.

Wir haben früher das Auftreten gewisser Körper als ein charakteristisches Zeichen abnormen Fettzerfalles kennen gelernt, nämlich der sogenannten Azetonkörper, und es liegt die Frage nahe, wie sie sich im Hunger verhalten, bzw. ob eine quantitative Beziehung aus ihrer Ausscheidungsgrösse zum Fettzerfall zu entnehmen ist.

Es war nun auffallend, dass ganz im Gegensatz zu der Konstanz der Fetteinschmelzung die Ausscheidung der Azetonsubstanzen, wenigstens in älteren Versuchen, sehr unregelmässig gefunden wurde. Neben sehr hohen Tageswerten [0,784 g am 4. Hungertage bei Cetti (F. Müller), ungefähr ebensoviel in einer Beobachtung von Hirschfeld) sind Fälle bekannt, wo trotz Tage langer Inanition eine Azetonausscheidung nicht konstatiert wurde (Waldvogel). Wahrscheinlich spielen neben der Grösse des Fettumsatzes eben noch andere, uns nicht näher bekannte und indidividuell verschiedene Momente mit, unter ihnen besonders eine bei einzelnen Personen ungleiche Oxy-

dationsfähigkeit für die einzelnen bei dem Abbau der Fette gebildeten Stufen. Allerdings hat die Prüfung der allgemeinen Oxydationsfähigkeit des Körpers durch die sogenannte Benzolmethode, d. h. durch die Fähigkeit, die Einführung von Benzol mit der Bildung bestimmter Mengen von Phenol zu beantworten, im Hunger keine Abweichung gegen die Norm ergeben.

Bei der besonderen Bedeutung, die neben dem Zerfall von Fett und vielleicht auch von Eiweiss gerade die Zufuhr von Kohlehydraten für die Grösse der Azetonurie bzw. deren Verschwinden besitzt (s. früher), spielt wahrscheinlich auch der Bestand an Kohlenhydraten, die Menge von Glykogen, die zur Verfügung steht und in den Kreislauf gelangt, eine Rolle.

Jedenfalls scheint aber doch nach den neuesten Untersuchungen von Brugsch und Umber das Hauptmoment für die Grösse der Azetonurie in dem Fettumsatze zu liegen: Bei dem Hungerer Succi, der mit einem relativ hohen Fettbestand in den Hungerversuch eintrat, war die Ausscheidung der Azetonkörper eine auffallend hohe, während bei einer völlig abgemagerten fettlosen Frau mit Inanition die Azetonurie ganz fehlte. Entsprechend der ausserordentlich hohen Azidosis, die bei Succi bestand, und durch die Menge der Azetonsubstanzen zum Ausdruck kam, war auch die Ammoniakbildung, die zu ihrer Absättigung gebraucht wurde, ganz exorbitant: Bis 35 % des Gesamtstickstoffs, das sind bisher noch nicht beobachtete Werte.

C. Die Zersetzung der Kohlehydrate.

Den Vorrat an Kohlehydraten hält der hungernde Organismus mit einer verhältnismässig grossen Zähigkeit fest. Wenigstens ergaben ältere und neuere Tierversuche, dass noch nach langer Inanition sich aus Leber, ganz besonders aber aus den Muskeln Glykogen in durchaus nicht ganz unbedeutenden Mengen nachweisen lässt. Mit zunehmender Inanition nimmt sogar die Glykogenmenge wieder etwas zu, wohl durch Bildung aus dem zerfallenen Eiweiss, wie man aus älteren Versuchen von Külz und von Prausnitz schliessen muss, und wie neuere von Hirsch und Rolly wahrscheinlich machen.

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sind im Tier-

experiment beobachtet. Hofmeister konnte feststellen, dass Hunde nach mehrtägiger völliger Nahrungsentziehung oder auch nur bei unzureichender Ernährung auf verhältnismässig geringe Gaben von Stärke reichlich Zucker ausschieden, dass also die sogenannte Assimilationsgrenze für Kohlehydrate ganz erheblich gegen die Norm herabgesetzt war (sog. „Hungerdiabetes").

Am Menschen liegen vereinzelte Beobachtungen in ähnlichem Sinne vor. So fanden E. und O. Freund bei dem Hungerer Succi wiederholt Zucker im Harn, während allerdings J. Munk und Luciani ihn vermissten. Auch die sogenannte „Vagantenglykosurie" (Hoppe-Seyler), d. h. die bei heruntergekommenen Individuen gelegentlich beobachtete Zuckerausscheidung, gehört vielleicht hierher.

D. Die Salze im Hunger.

1. Die Chloride. Da dieselben zum grössten Teil der Nahrung entstammen, so sinken sie naturgemäss im Hunger sehr rasch ab. Nur ein relativ kleiner Prozentsatz des ausgeschiedenen Chlors ist in Blut und Geweben enthalten. Daher hört auch im Hunger die Chlorausscheidung niemals vollständig auf, erreicht aber nur sehr kleine, allmählich immer mehr absinkende Werte, indem der Organismus seinen Chlorbestand sehr zäh und in fester Bindung (im Blut wahrscheinlich an die Eiweisskörper des Blutplasmas) festhält.

Die Schnelligkeit, mit der sich der Abfall in der Kurve der Chlorausscheidung vollzieht, hängt von dem in den Geweben angesammelten Vorrat an Kochsalz ab. Bei Cetti und Breithaupt wurden in den ersten Tagen noch recht beträchtliche Chlormengen entleert, nach Erschöpfung der Chlorreserven im Körper dagegen erfolgt ein rasches Sinken (von 3,9 NaCl am ersten Hungertage bei Breithaupt bis 0,35 g am 6. Tage). Die Berechnung (Munk) lehrt, dass das während der Hungerperiode ausgeschiedene Chlor nicht aus dem Fleischumsatz herrühren kann, sondern von dem ursprünglich vorhandenen Ueberschuss der Säfte und Gewebe seinen Ursprung nimmt.

Ebenso wie der Organismus seinen Chlorbestand nach Möglichkeit verteidigt, sucht er ihn nach Beendigung der Inanition so rasch als angängig auf die frühere Höhe zu bringen — ein weiterer

Beweis dafür, dass das im Hunger ausgeschiedene Chlor von den Geweben und Säften selbst hergegeben wird. Diese Chlorretention fand Munk so stark, dass an den ersten Nahrungstagen, bei den von ihm beobachteten Hungerkünstlern, welchen beträchtliche Mengen von Kochsalz in der Nahrung zugeführt wurden, der Wert kaum den Hungerwert überstieg und erst ganz allmählich sich der Einfuhr wieder anpasste.

2. Die Phosphate, die sowohl durch den Urin als zum Teil auch durch den Darm ausgeschieden werden, haben in manchen Hungerversuchen relativ hohe Werte ergeben. Wird Nahrung zugeführt, so können sie sowohl dieser, als auch zerfallendem Körpergewebe entstammen; im Hungerzustande gestattet ihre Menge einen Schluss auf die Art des letzteren. Denn würde nur Fleisch zerfallen, so dürfte die Ausscheidungsgrösse nicht das Verhältnis übersteigen, in welchem die Phosphorsäure zum Gesamtstickstoffe im Fleisch vorhanden ist, das ist ungefähr 1 : 6,8. Dagegen haben übereinstimmend die Versuche von Munk, Luciani und E. und O. Freund ergeben, dass dieses Verhältnis im Hunger sich einengt, etwa 1 : 4,4 beträgt. Es müssen also noch andere sehr phosphorreiche Gewebe im Hunger abschmelzen. Unter den Organen, die wenig Stickstoff, dagegen relativ viel Phosphor enthalten, kommt, wofür noch gleich zu erörternde Verhältnisse sprechen, vor allem das Knochengerüst in Betracht[1]). Gegen einen erhöhten Zerfall des ebenfalls sehr phosphorreichen Nervengewebes sprechen wenigstens Tierversuche, die schon von Chossat angestellt sind, und in denen der Gewichtsverlust des Nervensystsems im Hunger ein nur minimaler, der des Knochengerüstes dagegen ein sehr beträchtlicher war. Dafür, dass ein sehr hoher Zerfall an Nukleinen durch Zelltod, namentlich auch als Ursache der erwähnten prämortalen Stickstoffsteigerung stattfinden solle, geben jedenfalls die Werte für die Phosphorsäure keinen Anhaltspunkt. Trotz des bei sehr erhöhtem Nukleinstoffwechsel zu erwartenden

1) Allerdings bestehn hierbei individuelle Verschiedenheiten. So fand Brugsch das Verhältnis von N : P_2O_5 nicht viel anders als in der Norm. Vielleicht scheint mit zunehmendem Alter das Knochengewebe resistenter zu werden; auch spricht manches dafür, dass die Knochensubstanz erst mit hochgradiger Inanition eingeschmolzen wird und darum in kurzdauernden Hungerperioden sich ihr Verlust nicht fühlbar macht.

Anstieges der Phosphate ist gegen Ende des Lebens ihr Verhältnis zum Gesamtstickstoff nicht zu Ungunsten des letzteren verschoben.

Wie beim Chlor so strebt auch hier der Organismus nach der Inanition einem Ersatz des abgeschmolzenen Phosphors zu; trotz phosphorreicher Nahrung erreicht in den ersten Tagen der Nahrungszufuhr die Ausscheidung der Phosphate durch Nieren und Darm kaum den Hungerwert.

3. Kalk und Magnesia: Die Kalkausscheidung im Hunger ist, wie zuerst Munk am Menschen festgestellt, E. und O. Freund bestätigt hat, eine relativ hohe. Wie die Berechnung ergibt, kann sie nur zum kleinsten Teile aus dem abgeschmolzenen Fleisch stammen. Es muss ein sehr kalkreiches Gewebe dafür in Betracht kommen, und dabei kann es sich nur um die Knochen handeln.

Auch die Magnesia ist im Hunger relativ vermehrt, allerdings entsprechend dem geringern Gehalt der Knochen daran, nur verhältnismässig unbedeutend. Das normale Verhältnis von Kalk zu Magnesia, bei dem letztere den ersteren überwiegt, kehrt sich im Hungerzustande völlig um; da der Gewebszerfall mehr kalk- als magnesiareiche Organe betrifft, so wird auch mehr Kalk als Magnesia ausgeschieden.

Je mehr der Körper während der Inanition an Erdsalzen verarmt, um so mehr ist er auch hier bestrebt, den Verlust zu ersetzen. Die Retention der Kalksalze aus der Nahrung nach der Hungerperiode scheint ebenfalls eine gesetzmässige Erscheinung zu sein.

4. Natron- und Kalisalze: Im normalen Zustande werden, entsprechend ihrem Verhältnis in der Nahrung, mehr Natron- als Kalisalze ausgeschieden. Im Hungerzustande muss sich das ändern, da nunmehr die Alkalien nicht mehr der Nahrung, sondern den Geweben entstammen, in letzteren aber die Kalisalze bei weitem überwiegen. In der Tat haben die Untersuchungen von Munk sowohl, wie von E. und O. Freund an den Hungerkünstlern das Vorherrschen der Kalisalze festgestellt. Bei Cetti und Breithaupt enthielt mit zunehmender Inanition der Harn etwa 3—4 mal soviel Kali als Natron, bei Succi stellte sich das Verhältnis am 21. Hungertage auf 2,3 : 1. Wir werden später sehn, dass diese Umkehrung der Verhältnisse ausser dem Hunger nur noch dem Fieber eigentümlich ist, letzterem allerdings nicht nur wegen der

gleichzeitigen mehr oder weniger starken Inanition, sondern auch wegen einer Zurückhaltung von Natronsalzen.

Die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Alkalien nimmt im Hunger stetig ab, ein Zeichen, wie sehr der Körper bestrebt ist, seinen Bestand an Alkalien zu erhalten. Dieselbe Tendenz prägt sich in der Tatsache aus, dass die Alkaliverluste bei Zufuhr von Nahrung sehr rasch durch eine Retention, namentlich von Natronsalzen, ersetzt werden.

E. Der Gewichtsverlust im Hunger.

Ausser den exakten Messungen in Respirationsversuchen gibt einen wenigstens annähernden Massstab für die Grösse der Zersetzungen im Hunger der Schwund an Körpersubstanz, wie uns ihn die Wage anzeigt, die ja in der Praxis das einzige Kriterium für die Wirkungen der Inanition ist.

Aeltere Angaben über den Gewichtsverlust von hungernden Tieren verdanken wir namentlich Chossat und C. Voit; Chossat gibt an, dass bis zum Tode Tiere etwa 20—50 % ihres Körpergewichtes verloren haben.

Am Menschen orientieren über die Grenzen der möglichen Abnahme an Substanz folgende Versuche an Hungerkünstlern.

Cetti	(Senator) in	10 Tagen	6,035 kg =	11,16 %	des Körpergewichts.
Breithaupt	„ „	6 „	3,050 kg =	6,03 %	
Succi (Luciani)	„	30 „	12,004 kg =	19,04 %	

An der Abnahme sind die einzelnen Organe und Körperbestandteile in verschiedener Weise beteiligt. Vor allem Fettgewebe und Muskeln, wie dies sehr deutlich auch die Messungen an hungernden Menschen ergeben haben, dann Haut, Knochen, Blut, die grossen Darmdrüsen. Dagegen zeigen andere Organe so gut wie gar keine Gewichtsabnahme, besonders Herz, Gehirn und Rückenmark. Bei dem besonders regen Stoffwechsel gerade dieser Teile bleibt nur die Annahme übrig, die durch Beobachtungen von Miescher, Pflüger u. a. bewiesen wird, dass aus andern abschmelzenden Organen Eiweiss an die besonders lebenswichtigen Gebilde des Körpers abgegeben wird und dass diese auf Kosten der ersteren ihr Gewicht und ihren Zellbestand wenigstens annähernd behaupten. Die Abnahme eines Organs bzw. das Fehlen

derselben sind also nicht für einen grösseren oder geringeren Stoffwechsel beweisend; es kann eine Ernährung eines Organs durch das andere, eine Verflüssigung von Eiweiss in dem einen und eine Wanderung in das andere eintreten. Die Grösse in der Abnahme der einzelnen Organe ist wohl auch nach Tierspezies und Individualität verschieden.

Für die Grösse des Gewichtsverlustes im Hunger ist von grösster Bedeutung auch der Wassergehalt des Organismus. Von dem Gesamtverlust, den die Wage anzeigt, kommen etwa $^2/_3$ auf das Wasser; wird dieses Manko durch entsprechende Zufuhr gedeckt, so ist nicht nur die Gewichtsdifferenz eine bedeutend geringere, sondern die Inanition wird auch bei weitem besser und länger ertragen, als wenn gleichzeitig völlige Flüssigkeitsabstinenz stattfindet.

Bei welchem Gewichtsverlust und in welcher Zeit beim Menschen durch Inanition der Tod eintreten muss, darüber ist nichts bekannt; bei sportmässigem Hungern ist die Inanition 40 Tage und mehr ertragen worden. Die Klinik bietet genügend Beispiele dafür, dass Gewichtsverminderungen um $^1/_3$ des Bestandes und mehr eintreten können. Tiere können etwa die Hälfte ihres Gewichtes einbüssen, bis sie zu Grunde gehn; nach einer Beobachtung von Kumagawa und Miura erlitt eine Hündin in 98 Hungertagen sogar einen Gewichtsverlust von 65 %.

Die Gefahren der Inanition und damit die günstigen Bedingungen für den frühern Eintritt des Hungertodes liegen zunächst in dem Eiweissverlust. Je jugendlicher und je kleiner das Individuum, um so intensiver ist sein Eiweissumsatz; darum ist die Gefahr einer Inanition bei Kindern viel grösser, als bei Erwachsenen und verhältnismässig am geringsten bei alten Leuten, deren Eiweisszersetzung an und für sich auf einem niedrigeren Niveau verläuft. Bei Kindern tritt bereis nach 5 Tagen der Hungertod ein, auch wenn die Gewichtseinbusse erst $^1/_4$ des Körpergewichtes beträgt.

Für die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Individuen kommt weiterhin der Fettbestand in Betracht: Fette Personen sind verhältnismässig weniger gefährdet, als magere, wenn auch muskelkräftige.

Endlich spielen die äussern Bedingungen eine Rolle, insofern sie auf den Fettzerfall einwirken. Bei Ruhe und warmer Umgebungstemperatur zerfällt weniger Fett, als bei anstrengender Muskelarbeit und in der Kälte. Durch absolute Bettruhe und Sorge für möglichst geringe Wärmeabgabe können daher auch beim Menschen die Gefahren der Inanition etwas verringert werden.

Anhang: Ueber das Rekonvaleszenzstadium nach langdauernder Inanition.

So eingehend die Verhältnisse in der Rekonvaleszenz nach raschem Stoffzerfall in mehr akuten, fieberhaften Krankheiten studiert sind (s. später), so wenig wissen wir über den Wiederersatz nach chronischen Inanitionszuständen. Das intensive Regenerationsbestreben für den Eiweissansatz, das wir als ein Charakteristikum der Rekonvaleszenz früher kennen gelernt haben, macht sich auch hier geltend. Die Grösse des Eiweissansatzes erreicht sogar ganz exorbitante Werte (in einem von mir beobachteten Falle 21 g N pro Tag, d. i. mehr als der Eiweissumsatz für gewöhnlich im ganzen beträgt); sie ist, was weiterhin bemerkenswert ist, in hohem Gerade von der Eiweisszufuhr abhängig. Dagegen ist für den Gesamtumsatz ein ähnlich sparsames Wirtschaften des Organismus nicht erkennbar: So wenig, wie in der Inanition selbst, schränkt auch bei Erholung von derselben der Körper seine Verbrennungsprozesse ein; Gewichtszunahmen werden nicht durch verringerten Verbrauch, sondern nur durch eine ganz ausserordentlich gesteigerte Nahrungszufuhr erreicht (P. F. Richter).

II. Kapitel.

Der Stoffwechsel im Fieber.

Es könnte fraglich erscheinen, ob man ganz allgemein von einem „Stoffwechsel im Fieber" sprechen darf. Unstreitig ist der Begriff des Fiebers in den letzten Dezennien mehr und mehr ins Wanken geraten und es hält schwer, ihn zur Bezeichnung eines einheitlichen Symptomenkomplexes noch zu retten. Wissen wir doch, dass es einerseits ganz verschiedene Ursachen sind, die ihn auslösen können, und dass andererseits Art und Weise des Zustandekommens durchaus nicht immer dieselben sind. Aber ob man nun mit Unverricht nur das sinnfälligste seiner Zeichen, die Erhöhung der Eigenwärme, für das Kardinalsymptom hält und darum jede Temperaturerhöhung unter den Begriff des Fiebers subsumiert, oder ob man gewisse Schädigungen in der Regulation der Wärme nur dem Fieber und nicht jeder Temperaturerhöhung als typisch zuerkennt — wir halten vorläufig noch letzteren Standpunkt für den plausibleren —, die einheitliche Betrachtung der Stoffwechselverhältnisse wird dadurch nicht tangiert. Im grossen und ganzen läuft die Störung des Stoffwechsels bei den verschiedenen Arten von Fieber, die man unterschieden hat, wie neuerdings noch mit Recht F. Müller betont, wohl in quantitativ verschiedener Weise, aber doch qualitativ ziemlich gleichartig ab. Und darum kann eine Betrachtung, die nur den Stoffwechsel beziehungsweise den Kraftwechsel in das Auge fasst, von den verschiedenen Auffassungen und Erklärungen des Fiebers abstrahieren; sie hat sich nur mit den Erscheinungen zu beschäftigen, durch die sich ein veränderter Abbau der Stoffwechselprodukte — im ganzen oder im einzelnen — dokumentiert. Dabei wird sich allerdings zunächst

die Frage nicht umgehen lassen, inwiefern die veränderte Stoffzersetzung in einer ursächlichen Beziehung zu der Aenderung der Wärmeökonomie, speziell zu der erhöhten Eigenwärme steht, eine Frage, die ja in den verschiedenen Fiebertheorien von jeher einen breiten Raum eingenommen hat.

Wir beginnen zur Entscheidung dieses Problems daher zunächst mit einer Betrachtung des Gesamtumsatzes unter dem Einflusse des fieberhaften Prozesses und gehen dann auf die Abbauprodukte im einzelnen näher ein.

1. Der Gesamtumsatz.

Dass im Fieber die Oxydationsvorgänge eine Steigerung erfahren, galt auch ohne den exakten zahlenmässigen Beweis schon durch die blosse Krankenbeobachtung ältern Forschern als ein unerschütterliches Dogma. Und auch die ersten genaueren Untersuchungen, die in dieser Richtung angestellt wurden, schienen diesen Satz nur zu bestätigen. So fanden Liebermeister und v. Leyden Steigerungen der Kohlensäureausscheidung im Fieber, welche um mehr als 50 % über die Norm hinausgingen.

Angefochten wurde dieser Satz zum ersten Mal vor mehr als 30 Jahren durch Senator. Senator konnte am fiebernden Tier durchaus keine Vermehrung, mitunter sogar eine direkte Verminderung der CO_2-Ausfuhr feststellen; eine Vergrösserung des Stoffumsatzes im Fieber ging aus seinen Untersuchungen keineswegs hervor.

Seit dieser Zeit haben sich nun eine Reihe von Untersuchern mit der Grösse der Zersetzungen im Fieber befasst.

Sehen wir von einer Reihe von Tierversuchen hier ab, die zwar eine Vermehrung des Umsatzes lehrten, immerhin aber keinen von beträchtlicher Grösse, so haben Untersuchungen an fiebernden Menschen in grösserem Umfange F. Kraus und A. Löwy angestellt. Kraus fand, dass im allgemeinen die Zunahme des Stoffwechsels 20 % im Fieber nicht übersteigt und dass auf der Höhe des Fiebers die Zunahme der Oxydationen durchaus nicht der Höhe der Temperatur parallel zu gehen braucht.

Zu dem gleichen Resultate gelangte A. Löwy. Auch hier ergab sich, besonders im Anfang des fieberhaften Prozesses, eine

deutliche Zunahme der O-Zehrung und Kohlensäureausscheidung. Aber auch in seinen Versuchen wurde eine konstante Beziehung zwischen Oxydationssteigerung und Temperaturzunahme vermisst; trotz starker Erhöhung der Eigenwärme wurden mitunter die Werte annähernd normal gefunden.

Ein Teil der hohen Werte ist überdies noch durch die gesteigerten Muskelkontraktionen, das Zittern, Schauern und die vermehrten Spannungen, wie sie namentlich dem Schüttelfrost zu eigen sind, veranlasst. Der Beachtung dieser Fehlerquellen schreiben es sowohl Kraus als A. Löwy zu, wenn ihre Differenzen in der Höhe des Ausschlages im Gegensatz zu andern Untersuchern verhältnismässig gering wareu.

Aber nicht einmal von allen Autoren wird eine Steigerung der Oxydationsvorgänge im Fieber angegeben. So finden Robin und Binet sogar eine Herabsetzung der Verbrennungen trotz Hyperpyrexie, und ähnliches berichten Arloing und Laulanié. Wir wissen ferner durch Kraus, dass bei anhaltendem Fieber trotz gleichbleibender oder sogar noch steigender Temperatur die Respirationswerte die Tendenz haben können, sich wieder der Norm zu nähern, dass also auch im Fieber der Organismus nicht die Fähigkeit verloren hat, seine Verbrennungen einzuschränken. Bedenken wir weiter, dass ein Teil der gefundenen Steigerung im Fieber, auch wenn möglichste Muskelruhe innegehalten worden ist, in der stärkeren Inanspruchnahme der Atemmuskulatur (Wärmedyspnoe) und des Herzens seine Ursache findet, so bleiben nur etwa 10 % übrig, um die das Fieber an sich die Zersetzungen vermehrt. Es leuchtet aber ohne weiteres ein, dass diese Erhöhung der Wärmeproduktion in einem Organismus nicht die Fieberhitze bedingen oder erklären kann. Wir haben früher gesehen (cfr. S. 108 u. ff.), dass schon die gewöhnlichen Verrichtungen des täglichen Lebens, von intensiverer körperlicher Arbeit ganz zu schweigen, imstande sind, die Gesamtzersetzung in weit höherem Masse zu beeinflussen, ohne dass hierbei — bei erhaltener Wärmeregulation — eine Steigerung der Körperwärme eintritt. Dazu kommt, dass unzweifelhaft fieberhafte Temperatursteigerungen beobachtet worden sind, bei denen die Oxydationen durchaus nicht erhöht sind. Mit der älteren Anschauung, wonach der vermehrte Stoffumsatz bei dem Zustandekommen der fieberhaften Temperatur-

erhöhung in erster Stelle beteiligt sei, dass die vermehrte Produktion sie bedinge, muss also endgültig gebrochen werden.

Zum Teil beruht die vermehrte Gesamtzersetzung wohl auf der erhöhten Wärme; sie ist nicht ihre Ursache, sondern ihre Folge (cfr. die früher mitgeteilten Befunde bei Temperatursteigerung durch heisse Bäder). Daneben ist aber auch die Infektion, die das Fieber bedingenden im Blute kreisenden Bakterien bzw. ihre Toxine, wohl nicht ganz ohne Einfluss. Wenigstens spricht für letzteren Umstand die Tatsache, dass, wie Krehl und Soetbeer fanden, beim Kaltblüter die blosse Infektion ohne Erhöhung der Eigenwärme zu einer Steigerung der Oxydationen führt. Freilich ist damit eine direkte Wirkung der Mikroorganismen auf den Stoffverbrauch noch nicht mit Sicherheit erwiesen, insofern auch die gleichzeitig vermehrten Muskelbewegungen dafür verantwortlich gemacht werden können; bleibt doch nach Applikation muskellähmender Gifte, wie Curare (Zuntz), Morphium etc. die Erhöhung des Umsatzes aus.

Und andrerseits bewirken Temperatursteigerungen, die ohne jede Infektion zustande kommen, wie die nach Verletzung des sog. Aronsohn-Sachsschen Wärmezentrums im Corpus striatum eine Erhöhung des Gaswechsels, die der bei infektiösem Fieber durchaus nicht nachsteht.

Findet nun im Fieber auch eine qualitative Aenderung der Zersetzungsprozesse statt? Das Verhalten des respiratorischen Koeffizienten würde darüber Aufschluss geben, in welcher Weise die einzelnen Brennstoffe an der Oxydation teilnehmen und ob ein Unterschied gegenüber dem Gesunden dabei obwaltet.

Die Angaben schwanken. Manche Autoren (Regnard, Riethus) melden für das Verhältnis von ausgeschiedener Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff auffallend niedrige Werte (unter 0,6); sie nehmen eine Hemmung der Oxydationen im fiebernden Organismus und eine Anhäufung intermediärer Stoffwechselprodukte in den Geweben an. Andere wie Kraus und A. Löwy kommen zu dem Resultate, dass das Fieber an sich den respiratorischen Koeffizienten unbeeinflusst lässt. Zum Teil mag an den niedrigen Werten nicht das Fieber, sondern die Inanition schuld sein.

Ganz neuerdings hat Mohr die Frage noch einmal aufge-

nommen und untersucht, ob Anomalien der Kohlenstoffausscheidung beim fiebernden Menschen vorkommen, wie sie im Sinne einer Vermehrung wenigstens im Tierexperiment von May festgestellt sind. Indessen ergab sich im Harne keine regelmässige Steigerung derselben und das Verhältnis des ausgeschiedenen Kohlenstoffs zum Stickstoff des Harnes wich nicht von der Norm ab. Im Zusammenhang mit der von Kraus festgestellten Tatsache der normalen Kohlenstoffausscheidung durch die Lungen scheint daraus der Mangel grober Störungen im qualitativen Abbau zu folgen; auf die charakteristischen Abweichungen des Eiweissabbaues kommen wir noch näher zurück.

2. Die Stoffzersetzung im einzelnen.

a) Der Eiweissabbau im Fieber.

Der gesteigerte Zerfall stickstoffhaltigen Materiales gehört mit zu den am besten studierten und am längsten bekannten Tatsachen aus der Lehre vom Fieberstoffwechsel. Den ersten Angaben hierüber von Vogel und Traube sind so zahlreiche bestätigende nachgefolgt, dass es unnötig erscheint, sie im einzelnen hier auszuführen. Die Erscheinung kommt den ätiologisch verschiedensten hochfieberhaften Krankheiten zu. Sie ist in gleicher Weise bei Pneumonie, Typhus, Rheumatismus acutus, den akuten Exanthemen, wie auch bei der Tuberkulose und anderen febrilen Affektionen nachgewiesen. Der Eiweisszerfall ist, wie zuerst Huppert zeigte, bedeutend grösser, als der eines hungernden Menschen von ungefähr gleicher Grösse und Körperbeschaffenheit, also durch die Inanition allein nicht veranlasst. Parallel der Temperatursteigerung geht die gesteigerte Stickstoffausfuhr nicht; vielmehr war mitunter die Vermehrung des Eiweissumsatzes schon im Froststadium, also im Anstieg der eigentlichen Fieberhöhe besonders ausgesprochen (Naunyn). Andrerseits kann der Eiweisszerfall aber auch die eigentliche Fieberhöhe überdauern, namentlich bei solchen fieberhaften Krankheiten, in denen die Temperatur plötzlich — kritisch — zur Norm fällt (sog. epikritische Harnstoffausscheidung Naunyn's). Bei Typhus exanthematicus, Recurrens, Pneumonie ist ein solches Verhalten wiederholt nachgewiesen, besonders evident in einem Falle Naunyn's, wo die

Harnstoffausscheidung am 1. und 2. Tage nach der Krise 54 g betrug — die Beobachtungen stammen aus einer Zeit, wo der Harnstoff noch als Mass der Eiweisszersetzung galt — um dann plötzlich am 3. Tage ohne Aenderung der Diät auf 90 g hinaufzuschnellen.

Die Erklärung dieser Tatsache kann wohl nicht in allen Fällen eine einheitliche sein. Mitunter ist die Ursache der Erscheinung eine Wasserretention, wie sie dem Fieber (s. später) eigentümlich ist. Aber sie kommt auch dort vor, wo von Anfang an eine ausgezeichnete Diurese bestanden hat, wo also das mechanische Moment der Auswaschung nicht in Betracht kommt. Für solche Fälle müssen wir wohl annehmen, dass die regressive Metamorphose des Eiweisses in seine Endprodukte eine gewisse Zeit braucht, namentlich aber dann, wenn durch seinen übermässigen Zerfall auch grosse Ansprüche an die eiweisszersetzende Tätigkeit der Zellen gestellt werden. Für gewöhnlich rechnen wir damit, dass dieser Prozess bis zur vollständigen Elimination der Endprodukte in etwa 24 Stunden abläuft. Wo aber der Eiweissabbau weit über die Norm gesteigert ist und neben dem Nahrungseiweiss auch Organeiweiss in grossen Mengen der Spaltung anheimfällt, dauert es naturgemäss länger, bis die Trümmer und Schlacken in den Kreislauf gelangen und ausgeschieden werden.

Was die Grösse des Eiweisszerfalles im Fieber betrifft, so lässt sich eine nur einigermassen annähernde Schätzung derselben auch für den einzelnen Fall nicht geben, zumal sie in den einzelnen Fieberperioden ausserordentlich variiert, ausserdem von der Nahrungsaufnahme abhängig ist und mit der Länge des Fiebers sich zu vermindern scheint. Nur zur Orientierung mögen einige Zahlen dienen. So sah Engel in einem Falle von Typhus abdominalis, dass während eines Zeitraums von 8 Tagen pro die im Durchschnitt 11 g N (ca. 68 g Eiweiss) mehr in Verlust gingen als aufgenommen wurden. Noch grösseres Stickstoffdefizit beobachtete Svenson; am 4. und 5. Tage einer Pneumonie unmittelbar vor der Krise erreichte dasselbe den exorbitanten Wert von 17 und 20 g N, d. i. weit mehr, als ein normaler Mensch pro Tag überhaupt an Eiweiss umsetzt, um im Gleichgewicht zu bleiben. Wir selbst sahen bei einem Fall von Tetanus, dass innerhalb 12 Stunden, ohne dass eine Nahrungsaufnahme stattfand, 13,5 g N ausgeschieden wurden! Diese wenigen Zahlen mögen genügen, um die

Berechtigung des Satzes zu erweisen, dass der Eiweisszerfall im Fieber eine Höhe erreicht, wie sie keiner andern Stoffwechselstörung zu eigen ist.

Welches sind nun die Gründe für den vermehrten Eiweisszerfall im Fieber und für seine Höhe?

1. Am nächsten liegt es natürlich, die gesteigerte Temperatur dafür verantwortlich zu machen. Richtig ist jedenfalls, dass die Hyperthermie an und für sich zu einer vermehrten Ausfuhr von Stickstoff führt. Die Tatsache ist früher bestritten worden. Bartels, Frey und Heiligenthal, Koch und Simanowsky hatten an Mensch und Tier unter dem Einflusse künstlicher Ueberhitzung durch Wärmestauung, sei es durch heisse Bäder oder durch Aufenthalt in heisser Luft keine oder wenigstens keine konstante Vermehrung der Harnstoffausfuhr gesehen. Aber es zeigte sich bald, dass die Ursache für den negativen Ausfall der Versuche nur in der zu geringen Beobachtungszeit lag. Es bedarf eben einer gewissen Zeit, bis das zerfallene Eiweiss eliminiert wird und die Steigerung der Stickstoffausfuhr tritt bei künstlicher Ueberhitzung oft erst 24 Stunden und mehr nach dem Eingriff in die Erscheinung (Schleich, P. F. Richter), aber sie ist jedenfalls immer vorhanden. Die Art und Weise, wie man die Hyperthermie erzeugt, ist dabei gleichgültig. Ob man sie durch künstliche Wärmestauung in einem höher temperierten Medium erzeugt, oder ob man durch Verletzung des Corpus striatum im Tierexperiment die Temperatur viele Stunden auf 41° und darüber bringt (Aronsohn und Sachs, Girard, Senator und Richter), stets ist ein erhöhter Eiweisszerfall die Folge.

Aber der Faktor der Temperaturerhöhung kann für die Grösse des Eiweisszerfalles im Fieber jedenfalls nicht allein verantwortlich gemacht werden. Einmal ist dazu der Ausschlag nach oben bei reiner Hyperthermie zu gering. Die Werte erreichen bei weitem nicht die im Fieber beobachteten. Und zweitens geht im Fieber Temperaturhöhe und Eiweisszersetzung durchaus nicht parallel. Wir finden häufig sog. asthenische Fieber mit unbedeutender Fiebertemperatur und doch sehr gesteigertem Eiweisszerfall. Und auch die namentlich zur Zeit der antipyretischen Aera und der Hochflut der Fiebermittel häufige Gelegenheit, Fieberkranke mit künstlich herabgedrückten Temperaturen, die sich nur wenig

über die Norm erhoben, zu untersuchen, hat nicht der Vorstellung Raum gewähren können, als ob durch antithermische Wirkung ein besserer Schutz des Eiweisses gewährleistet sei. Im Gegenteil, die Eiweisszersetzung nach Antipyrese unterschied sich kaum wesentlich von der bei unbehandelter Hyperpyrexie.

2. Daneben spielt die partielle oder totale Inanition des Fieberkranken eine Rolle. Auch bei günstigen Ernährungsverhältnissen nimmt der Fieberkranke weniger Eiweiss und auch eine Nahrung von geringerem Kaloriengehalt zu sich als der Gesunde, steht also unter den Gesetzen der Unterernährung, wonach unterhalb eines gewissen niederen Schwellenwertes der Eiweisszufuhr die Eiweisszersetzung steigt und Eiweiss vom Körper abgegeben wird. Ein besonderes die Einschmelzung des Eiweisses unterstützendes Moment sieht May in der erhöhten Kohlehydratzersetzung der Fiebernden, die den Organismus seines wesentlichsten Sparmittels für Eiweiss beraubte. May stützt seine Auffassung, wonach der vermehrte Kohlehydratbedarf und die dadurch bedingte Inanition im Fieber für die gesteigerte Eiweisszersetzung der wichtigste Faktor ist, auf Versuche am fiebernden Kaninchen. Hier gelang es durch Einspritzung von Zuckerlösungen die Stickstoffausscheidung um 30, bei Fiebertieren um etwa 40 % herabzudrücken. Doch erscheint es fraglich, ob man diese Tierversuche ohne weiteres auf den Menschen übertragen kann. Gerade in der Art der Kohlehydratzersetzung im Fieber scheinen bei Tier und Mensch erhebliche Unterschiede obzuwalten. Beim Menschen kommt es unter dem Einflusse des Fiebers häufig zu einer alimentären Glykosurie, beim Tiere dagegen nie. Und was den Verbrauch der Kohlehydrate betrifft, so tritt wohl beim Fiebertier sehr rasch eine Ausschüttung der Glykogenlager in der Leber ein, dafür füllen sich aber die Glykogendepots in den Muskeln zunächst an und nur ganz allmählich tritt auch hier eine Entleerung ein, so dass eine Zeitlang wenigstens dem Organismus noch genügend Kohlehydrat zur Verfügung steht. Ferner macht F. Müller mit Recht darauf aufmerksam, dass wir Zustände kennen, die noch zu einer viel erheblicheren Kohlehydratzersetzung führen als das Fieber, z. B. die Muskelarbeit, und trotzdem kommt es hierbei nicht zu einem Eiweisszerfall, der dem Fieber annähernd zu vergleichen wäre. Und auch die Tatsache, dass Kohlehydratzufuhr den Eiweisszerfall

unterdrückt, würde nur dann im Sinne einer Eiweisszerstörung durch Inanition zu verwerten sein, wenn die Eiweisssparung bei Fiebernden auf diesem Wege in gleich leichter und ziffernmässig ebenso gross ausfallender Art und Weise vor sich ginge. Davon ist aber keine Rede. Vielmehr verlieren, wie Weber nachwies, fiebernde Tiere (Hammel) auch dann Eiweiss, wenn sie eine Nahrung erhalten, die beim Gesunden völliges Kraft- und Stoffgleichgewicht gewährleistet.

Es ist also ein Eiweisszerfall infolge von Inanition nicht zu leugnen; auch die vermehrte Kohlehydratzersetzung im Fieber ist für ihn von Bedeutung — das beweist die noch später zu besprechende febrile Azetonurie. Aber die geringe Nahrungszufuhr allein würde die Höhe der febrilen Eiweisszersetzung nicht erklären, zumal dieselbe, wie wir noch sehen werden, auch durch eine abundante Zufuhr nur zum Teil eingeschränkt werden kann.

3. Darum hat man seit längerer Zeit angenommen, dass der Eiweisszerfall im Fieber ein „spezifischer" sei, erzeugt durch die Fiebergifte, dass die das Fieber bedingenden Bakterien und ihre Toxine imstande sind, ein höheres Niveau des Eiweissumsatzes herbeizuführen: „toxischer Eiweisszerfall". Wie soll man sich denselben nun erklären? Handelt es sich dabei im wesentlichen um einen Untergang zelligen Materiales, das durch die Toxine zertrümmert wird und dessen Schlacken in den Kreislauf gelangen? Und wird hierbei nur das Gefüge der Zellen aufgelöst, oder ist damit auch eine anatomische Veränderung des Zellinhaltes, eine Nekrotisierung und Verflüssigung des Protoplasma verbunden, mit völliger Zerstörung der Gewebsstruktur? In beiden Fällen würde es sich um einen passiven Vorgang handeln, dem die Zellen des Organismus wehrlos gegenüberständen.

Die Erhöhung des Eiweissumsatzes wäre danach also an den Tod der Zelle geknüpft. Allerdings müsste eine derartige febrile Protoplamastörung dann auch zum sichtbaren makroskopischen oder mikroskopischen Ausdruck gelangen. Nun findet man wohl unter gewissen Umständen beim Fieber schwere anatomische Läsionen (fettige und parenchymatöse Degenerationen) in den verschiedensten Organen; besonders die Muskulatur, periphere sowohl als die des Herzens, Drüsen- und Nervenzellen erscheinen dazu disponiert. Aber diese Veränderungen fehlen in einer ganzen An-

zahl von Fällen, in denen auch das Mikroskop nicht den Untergang grösserer Zellkomplexe anzeigt; überdies erreichen sie fast nie den Umfang, wie wir sie von andern Giften (Phosphor, Phloridzin u. a.) her kennen, ohne dass bei diesen die N-Ausfuhr an die Grösse der febrilen heranreicht. Sie scheinen im allgemeinen mehr von der spezifischen Art des Fiebererregers abhängig — schon Cohnheim hat darauf hingewiesen, dass trotz gleicher Temperaturhöhen beim Typhus parenchymatöse Veränderungen der Organe sehr ausgesprochen sind, während sie bei der Pneumonie vermisst werden —, als dass sie ein Kriterium des Fiebers im allgemeinen sind.

Schon die Tatsache, dass eine derartige „Protoplasmavergiftung" im Fieber, wenigstens nach unsern bisherigen Kenntnissen, keinen allgemeinen Vorgang darstellt — ausgeschlossen ist dabei natürlich nicht, dass feinere Strukturveränderungen sich unserer Betrachtung entziehn — muss einer neuerdings aufgetauchten Fiebertheorie den Boden entziehn, wonach diese toxische Schädigung der Zelle in einer ursächlichen Beziehung zu der Temperatursteigerung steht. Nach Herz, Demoor u. a. soll in der vergifteten Zelle eine vermehrte Wärmemenge frei werden und dadurch die Fieberhitze ausgelöst werden. Indessen kennen wir eine ganze Reihe ähnlicher, quantitativ noch grösserer Zellschädigungen (z. B. bei Carcinom, Phosphorvergiftung, perniziöser Anämie), ohne dass hierdurch die Temperatur in die Höhe getrieben wird. Will man also nicht annehmen, dass die Zellschädigungen im Fieber ganz spezifischer Natur und toto caelo von den genannten verschieden sind — und nichts berechtigt vorläufig dazu — so wird man der Giftwirkung auf die Zelle einen derartigen Einfluss nicht zuschreiben können.

Neuerdings tritt nun eine Anzahl von Forschern dafür ein, in der toxischen Erhöhung des Eiweisszerfalles nicht sowohl eine Erscheinung des Todes, eine „Nekrose", als vielmehr eine solche des „Lebens" zu erblicken, eine gewissermassen pathologische Steigerung des Reizes, der unter normalen Verhältnissen die Zelle zur Eiweissspaltung befähigt, wobei dahingestellt bleiben mag, ob man sich diesen Vorgang als eine Art von Enzymwirkung vorzustellen hat. Auch eine gewisse teleologische Bedeutung wird der gesteigerten Eiweisszersetzung beigelegt — gerade in der Fieberlehre hat ja von jeher die teleologische Betrachtungsweise einen fruchtbaren Boden gefunden. Es soll mit der „toxischen" N-Ab-

schmelzung die Bildung der Antitoxine in einem — allerdings noch nicht näher ergründeten — kausalen Zusammenhange stehen. Manches spricht zu Gunsten dieser Ansicht. So zeigt sich im Tierversuch eine unleugbare Beziehung des Auftretens von Antikörpern zu der Vergrösserung des Eiweissumsatzes. Nach Einverleibung von Diphtherietoxin wirkte bei Pferden das Serum nur dann immunisierend, wenn die Injektion von einer starken Stickstoffausfuhr im Harn begleitet war. Andererseits nimmt die Eiweisszersetzung nach Injektion von Toxinen ab, sobald reichlich Antikörper im Blute gebildet sind. So lassen diese neuen Untersuchungen den Eiweisszerfall im Fieber in einer ganz neuen Beleuchtung als früher erscheinen, in einer gewissen Abhängigkeit von Immunisierungsvorgängen innerhalb des Organismus, und es ist durchaus nicht unverständlich, wenn Benedict und Suranyi darin einen entgiftenden und dann nicht immer zu bekämpfenden Prozess erblicken.

Bei der Erhöhung des Eiweissumsatzes im Fieber handelt es sich allerdings — das muss gegenüber derartigen Anschauungen betont werden — nicht nur um eine quantitative Steigerung bereits in der Norm sich abspielender Verhältnisse; es finden auch qualitative Aenderungen im Eiweissabbau statt. Ob man darunter das später noch zu besprechende Auftreten der Azetonkörper im Fieber rechnen kann, wird nach den neueren Theorien über die Azetonbildung (s. früher) ja von manchen bestritten werden. Dagegen ist das Auftreten abnormer Eiweisssubstanzen (Albumosen) nicht anders zu deuten und auch der erhöhte Verbrauch von Kernsubstanz, wie er sich in der vermehrten Harnsäureausfuhr bei manchen Fiebern dokumentiert, spricht in diesem Sinne. Wir kommen darauf noch weiter unten zurück.

4. Ein Teil des erhöhten Eiweisszerfalles im Fieber ist endlich sicherlich auf Rechnung der Resorption zellenreicher, eiweisshaltiger Exsudate zu setzen, wie bei Pleuritis, Pneumonie usw.

b) Der qualitative Eiweissabbau im Fieber.

1. Im Fieber treten bei einer beträchtlichen Anzahl von Menschen Albumosen auf (Krehl und Matthes, Schulthess), nach Schulthess etwa in 90 % der Fälle. Allerdings können nicht alle

positiven Angaben als sicher angesehen werden, da namentlich bei früheren Autoren durch die angewendete Methodik der Uebergang von Albumen in Albumosen nicht ausgeschlossen ist. Am stärksten war die Albumosenausscheidung bei Scharlach, Diphtherie, Influenza und Typhus abdominalis. Jedenfalls beweist sie, dass das Eiweissmolekül beim Fiebernden in anderer Weise zerlegt werden kann, als beim Gesunden, im Sinne einer Hydratation. Bei fieberlosen Krankheiten ist das Vorkommen von Albumosen dagegen sehr selten.

2. Ammoniak ist seit den Untersuchungen Hallervordens in fieberhaften Erkrankungen fast stets vermehrt gefunden worden. Es sind Werte bis 2 g pro die, d. i. das Vierfache der Norm, beobachtet worden; der im Ammoniak enthaltene Stickstoff kann bis 12 % des Gesamt-N ausmachen. Mit dem Abklingen der Temperatursteigerung braucht diese Vermehrung noch nicht ihr Ende zu erreichen; mitunter ist sie auch noch im afebrilen Stadium und — was merkwürdig ist — bis tief in die Rekonvaleszenz hinein beobachtet worden (Rumpf). Sie steht augenscheinlich in keiner bestimmten Beziehung zur Höhe der Temperatur; auch nicht zu der Aenderung in der Ernährung, wie sie bei Fiebernden naturgemäss ist; für ihre Grösse kommt neben einer gewissen individuellen Disposition auch die Schwere des Krankheitsverlaufes in Betracht.

Die Ursache der vermehrten NH_3-Ausscheidung des Fiebernden ist dieselbe, wie in allen andern Zuständen, die die gleiche Erscheinung zeigen: Der vermehrte Eiweiss- und Fettzerfall, der zur Bildung saurer Produkte und deshalb zur Notwendigkeit einer Absättigung derselben durch Ammoniak führt.

Für das Auftreten derartiger saurer Produkte ist auch die Verminderung der Kohlensäure im Blute bei fiebernden Kranken als beweisend erachtet worden, die zum ersten Male von Senator festgestellt wurde. Auch bei experimenteller Säurevergiftung ist eine deutliche Abnahme der Blutkohlensäure zu konstatieren (Walther), und mit Rücksicht darauf haben die zahlreichen Untersucher, die im Fieber dasselbe fanden (Geppert, Kraus, Minkowski, v. Jaksch, Klemperer und zahlreiche andere) darin den Ausdruck einer herabgesetzten Blutalkaleszenz erblickt.

Ob man allerdings die Bestimmung der Kohlensäure als ab-

solutes Mass der im Blut enthaltenen Alkalimengen ansehn darf, ist fraglich (A. Löwy). Bestimmt man die Blutalkaleszenz durch direkte Titration des lackfarbenen Blutes, so findet man mitunter nicht eine Erniedrigung der Alkaleszenz bei Fiebernden, sondern eine Erhöhung (A. Löwy, Limbeck und Stadler, Biernacki, H. Strauss u. a.).

Tierexperimente sprechen dafür, in dieser Erhöhung eine Art Gegenreaktion des Organismus gegenüber der fieberhaften Infektion zu erblicken (Löwy und Richter, Löwit u. a.), die allerdings, namentlich in schweren Fällen, das schliessliche Absinken unter die Norm nicht aufzuhalten vermag. An der Bedeutung dieser Erscheinung als Folge eines Uebertritts von sauren Stoffwechselprodukten in das Blut wäre damit nichts geändert, auf diese Weise vielleicht eine Brücke zwischen den differenten Resultaten der einzelnen Untersucher geschlagen.

3. Die Harnsäure ist in den meisten fieberhaften Zuständen vermehrt. Entsprechend der modernen Auffassung, die die Harnsäure aus den Nukleinen ableitet, erblicken wir in dieser Vermehrung den Ausdruck eines erhöhten Nukleinzerfalles im Fieber, auf den mehr die spezifische Natur der Infektion als die Höhe der Temperatursteigerung von Einfluss ist. Eine Zeitlang hat man der im Fieber meist vorhandenen Hyperleukocytose einen besonderen Einfluss in dieser Beziehung zugeschrieben; aber gerade die Untersuchung der Harnsäureausscheidung in den verschiedenartigsten mit und ohne Steigerung der Leukocytenzahl einhergehenden Fiebern ergaben, dass die ursprüngliche Theorie Horbaczewskis, die nur den Nukleinen der Leukocyten die harnsäurebildende Funktion vindizieren wollte, zu eng gefasst ist. Ganz besonders beweisend ist dafür die Kurve der Harnsäureausscheidung im Typhus, der ja meist ohne eine Erhöhung der Leukocytenzahl im Blut verläuft und bei dem nicht nur eine deutliche Vermehrung der Harnsäureausfuhr zu konstatieren ist, sondern wo dieselbe noch weit über das eigentlich fieberhafte Stadium hinaus bis in die Rekonvaleszenz sich hinein erstreckt.

4. Der Stickstoff der sogenannten Extraktivstoffe oder richtiger intermediären Eiweissabbauprodukte ist nach den neusten Untersuchungen von Erben beim Fieber regelmässig vermehrt. Die Grösse dieser Vermehrung sowohl als insbesondere die Art der Stoffe,

die daran teilnehmen, schwanken je nach der Natur des fieberhaften Prozesses. Es scheint diese Tatsache ein charakteristisches Merkmal aller derjenigen Zustände zu sein, welche zu einem Zerfall von Körpereiweiss führen. Darum teilt sie das Fieber auch mit dem Diabetes (v. Jaksch), dem Carcinom und der Inanition (Halpern).

c) Das Auftreten abnormer stickstofffreier Substanzen beim Fieber.

Entsprechend der durch die Vermehrung der Ammoniakausfuhr angezeigten Säurung des fieberhaften Organismus treten abnorme Säuren in grösserer Menge auf.

An erster Stelle die sogenannten Azetonkörper. Seit den eingehenden Untersuchungen v. Jakschs sind dieselben bei den verschiedensten fieberhaften Zuständen nachgewiesen worden und zwar am häufigsten Azeton, seltener Azetessigsäure und in ganz vereinzelten Fällen auch β-Oxybuttersäure. Die für die Ausscheidung im Harne — daneben kommt für das Azeton auch hier die Exspirationsluft in Betracht — beobachteten Werte erreichen zwar nicht die bei andern Krankheiten, wie z. B. im Diabetes, konstatierte Höhe. Immerhin sind sie nicht unerheblich und können bis 0,5 im Liter Harn betragen.

Eine Beziehung zwischen der Temperaturhöhe und ihrem Auftreten existiert nicht (v. Engel). Auch v. Noorden fand sie bei Pneumonie, Typhus u. a. trotz fast fieberlosen Verlaufes.

Nahe liegt es, an die Inanition des Fieberkranken zu denken. In ihr haben v. Noorden und Hirschfeld das wesentliche Moment gesehen, Hirschfeld besonders in dem Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung. Infolge dessen gelingt es, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle, durch Zufügen derselben die febrile Azetonurie zum Verschwinden zu bringen. Neben den alimentären Verhältnissen ist aber auch dem vermehrten Verbrauch der Kohlehydrate im fieberhaften Organismus bei der Erklärung des Phänomens Rechnung zu tragen.

Neuere Autoren (Waldvogel u. a.) denken daneben noch an einen toxischen Einfluss der Infektion auf die Azetonurie (Azetonurie durch Giftwirkung). Es scheint als ob sich hierin die einzelnen Infektionserreger verschieden verhalten; so tritt z. B. bei

fieberhaften Streptokokkenkrankheiten die Azetonurie leichter und eher auf als bei anderen febrilen Affektionen (Blumenthal).

Die Tatsache ist jedenfalls beachtenswert, dass im Fieber, wo der Eiweisszerfall den Fettzerfall bei weitem überwiegt, sicherlich im Vordergrunde steht, das Auftreten der Azetonkörper ein so häufiges Ereignis ist. Das mahnt doch, das Eiweiss als Azetonquelle nicht so ganz zu vernachlässigen, wie das zu Gunsten der neuen Theorie der Azetonbildung aus Fetten von manchen Autoren geschieht.

d) Der Salzstoffwechsel im Fieber.

Im Vordergrunde des Interesses haben bei der Betrachtung der Salzausscheidung des Fiebernden von jeher die Chloride gestanden. Nachdem zuerst von Redtenbacher eine Verringerung der Kochsalzausfuhr in fieberhaften Erkrankungen berichtet wurde, ist diese Angabe von zahlreichen Autoren nachgeprüft und für die meisten Infektionskrankheiten auch bestätigt worden (Unruh, Fraenkel, Röhmann, Térray u. a.). Allerdings nicht für alle. Bei Scharlach und Malaria bleibt, wie übereinstimmend angegeben wird, die Verminderung der Chloride aus oder ist jedenfalls nur geringfügig. Dagegen ist sie stets besonders ausgesprochen in der Pneumonie, unmittelbar nach der Krise tritt dann eine gesteigerte Salzausscheidung ein.

Ueber die Ursachen dieser mangelhaften Chlorausscheidung gehen die Ansichten auseinander. Eine Störung der Kochsalzresorption vom Darme aus liegt jedenfalls nicht vor. Auch eine erhebliche vikariierende Ausscheidung auf anderen Wegen als durch die Nieren, z. B. durch die Haut, ist nicht nachgewiesen. Allerdings findet man bei der Pneumonie beträchtliche Mengen von Chlor auch im pneumonischen Exsudat; aber dieselben sind doch nicht gross genug, um die ganze Retention zu erklären.

Am nächsten liegt es natürlich eine Insuffizienz der Nieren dafür verantwortlich zu machen. Doch dann müsste eine Retention von Chlor im Blute zu konstatieren sein. Aber bei der Pneumonie, wo genauere Untersuchungen hierüber vorliegen, ist sogar gar nicht selten statt des postulierten reicheren Chlorgehaltes das Blut direkt arm an Chloriden gefunden worden. Auch für die Annahme einer

festeren Bindung des Chlors im Blute in derartigen Fällen spricht nichts: Die Salze konnten in gewöhnlicher Weise durch Dialyse aus dem Blut gewonnen werden.

Mit der Chlorarmut der Fieberdiät hängt die Erscheinung nicht, oder wenigstens nicht allein zusammen. Denn bei genauerer Vergleichung der Chloride in Ein- und Ausfuhr fand Roehmann doch eine deutliche Differenz zu Gunsten ersterer, wenngleich dieselbe nicht so gross erscheint, wie man ohne Berücksichtigung der salzarmen Nahrung geneigt sein könnte, anzunehmen.

Nach Hymanns von der Bergh zeigen fiebernde Patienten selbst bei direkter Darreichung von Kochsalz nur eine ganz geringe Ausscheidung von Chlor, ohne dass eine Wasserretention besteht oder die Niere Zeichen einer Schädigung ihres sezernierenden Apparates, wenigstens in anatomischer Hinsicht darbietet. Entsprechend der modernen physikalisch-chemischen Lehre sieht er in der Chlorretention des Fiebernden eine Art teleologischen Geschehens; durch den vermehrten Eiweisszerfall im Fieber liegt die Gefahr nahe, dass der osmotische Druck in Blut und Säften gesteigert wird, und dieser Steigerung wirkt die Retention von Chlor entgegen. Freilich verträgt sich mit dieser Theorie schlecht die oben vermerkte Tatsache, dass mitunter eine direkte Chlorarmut des Blutes bei Fieberkranken gefunden wird.

Wir müssen uns also bezüglich der Chlorverminderung im Harn vorläufig mit einer sicheren Konstatierung der Tatsache begnügen, ohne für ihre Erklärung mehr als ein non liquet aussagen zu können. Die Erscheinung hängt jedenfalls nicht mit der Höhe der Temperatur zusammen und sie ist auch nicht, wie man früher geglaubt hat, etwas nur für das Fieber spezifisches. Sie findet sich z. B. auch bei Anämien (Moraczewski).

Ein Teil des Chlors im Harn tritt an Kali, der grösste Teil an Natron gebunden auf.

Phosphate werden dem vermehrten Eiweisszerfall entsprechend im Fieber, soweit die spärlichen, auch die Einfuhr berücksichtigenden Versuche einen sichern Schluss gestatten, meist vermehrt ausgeschieden. Indessen kommt auch das Gegenteil vor, eine deutliche Retention phosphorsaurer Salze. Inwieweit anatomische Veränderungen der Nieren, die die Ausscheidungsfähigkeit der Phosphate etwa beeinträchtigen, hierbei eine Rolle spielen,

wie manche Autoren annehmen, bleibe dahingestellt. Da auch bei hochgradiger Nephritis oft die Ausscheidung der Phosphate keine Einbusse erleidet, darf dieser Faktor nicht zu hoch bewertet werden.

Die Sulfate gehen im allgemeinen, aber durchaus nicht immer, dem Eiweisszerfall parallel. Jedenfalls versprechen genaue, den Salzstoffwechsel berücksichtigende Bilanzversuche noch wertvolle Aufschlüsse über die Qualität des im Fieber einschmelzenden Materiales. So lange dieselben jedoch in so wenig einwandsfreier Weise angestellt sind, wie bis jetzt, erübrigt es sich, auf die in dieser Hinsicht bis jetzt aufgestellten Hypothesen einzugehen.

e) Der Wasserstoffwechsel im Fieber.

Hierüber liegt sehr wenig Verwertbares vor; die meisten Angaben betreffen nur die Wasserabgabe durch die Nieren, während die durch Lunge und Haut erst in den letzten Jahren berücksichtigt zu werden beginnt.

Tierversuche (Krehl und Matthes) machen eine Wasserretention im Temperaturanstieg und auf der Höhe des Fiebers wahrscheinlich. Auch am fiebernden Menschen sprechen die Untersuchungen von Schwenkenbecher dafür, dass die Abscheidung des Hautwassers verhältnismässig niedrig ist. Dass umgekehrt die Entfieberung, ebenso wie sie nicht selten mit einer starken Harnflut einhergeht, mit einer Steigerung der Wasserdampfabgabe durch die Haut verbunden ist, lehrt schon die einfache klinische Beobachtung und wird durch exakte Messungen bestätigt.

3. Der Stoffwechsel in der Rekonvaleszenz nach fieberhaften Erkrankungen.

Der Stoffwechsel in dem Stadium der sogenannten Rekonvaleszenz, die fieberhaften Erkrankungen folgt, bietet gewisse Abweichungen von dem Zustande völliger Gesundheit dar, so dass er eine gesonderte Besprechung erfordert. Fast kann man sagen, dass er die völlige Umkehrung der Verhältnisse bietet, wie sie für den Stoffwechsel im Fieber charakteristisch sind.

Der Fieberkranke erlitt, wie wir sahen, einen besonders grossen Verlust an Eiweiss. Umgekehrt kennen wir keinen Zustand, bei

dem das Bestreben des Organismus so in die Erscheinung tritt, unter allen Umständen Eiweiss anzusetzen, als in der Rekonvaleszenz. Das ist durch ältere Befunde, wie durch methodische Untersuchungen der letzten Jahre (Benedict und Suranyi, Svenson u. a.) zur Genüge festgestellt und bereits früher besprochen. Und zwar scheint auf die Höhe des Eiweissansatzes vor allem auch die Menge des Eiweisses in der Nahrung von Einfluss zu sein; während diese unter normalen Umständen nur den Eiweissumsatz steigert, es zu einer Ersparnis von Eiweiss nicht kommt, wächst beim Rekonvaleszenten proportional der Eiweisszufuhr nicht der Umsatz, sondern der Ansatz.

Diese Neigung zu einem haushälterischen Wirtschaften ist aber nur dem Eiweissstoffwechsel eigen, die Gesamtzersetzungen zeigen durchaus nicht dieselbe Tendenz zur Ersparnis. Durch methodische Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels von Pneumonie- und Typhuspatienten, die später in die Rekonvaleszenz eintraten, hat neuerdings Svenson einen direkten Vergleich zwischen dem Gesamtverbrauch auf der Höhe des Fiebers und nach Ablauf der Erkrankung ermöglicht und ist dabei zu folgenden, vereinzelte frühere Befunde von Kraus, Riethus u. a. bestätigenden Ergebnissen gelangt: Während des Fiebers erwies sich der Stoffverbrauch deutlich vermehrt; die Steigerung gegenüber den Normalwerten betrug aber höchstens 60 %, ist also mit der durch eine intensive Muskelarbeit verursachten Erhöhung nicht in Vergleich zu stellen. Zu Beginn des afebrilen Stadiums sind die Oxydationsprozesse entschieden vermindert, und zwar um so mehr, je schwerer und andauernder das Fieber war und je grösser die Konsumption von Körpersubstanz, die es im Gefolge hatte. Sehr bald schnellen aber die Werte für den Stoffverbrauch in die Höhe und übertreffen die Normalwerte bald erheblich, fast so erheblich, wie während der Fieberhöhe. Nur ganz allmählich und nach Wochen sinkt dann der Stoffwechsel wieder auf das physiologische Niveau des Gesunden herab. Dies Verhalten ist gleichmässig bei Rekonvaleszenten nach Typhus, wie nach Pneumonie zu konstatieren, nur dass bei der Pneumonierekonvaleszenz Sinken und Steigen der Oxydationsprozesse nicht ganz so deutlich ausgesprochen sind, wie nach einem Typhus.

Eiweissstoffwechsel und Gesamtverbrauch gehen also nur in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz einander parallel; später entfernen sich die Kurven beider von einander. Und gerade dies deutliche Bestreben des Organismus, seine Verbrennungen auf ein hohes Niveau einzustellen, sogar auf ein höheres, als in der Norm, lässt es, wie Svenson mit Recht hervorhebt, unangebracht erscheinen, in der Einschränkung der Oxydationen zu Beginn der Rekonvaleszenz die Tendenz zur Ersparnis zu erblicken. Vielmehr handelt es sich wohl um eine Erschöpfungserscheinung des Organismus, die mit fortschreitender Erholung schwindet und dann zu den gesteigerten Verbrennungsvorgängen führt, welche dem Stoffwechsel des Rekonvaleszenten neben der Retention von Eiweiss sein charakteristisches Gepräge geben.

Diese erhöhte Zersetzungsenergie der Rekonvaleszenten dokumentiert sich des weitern durch die Art und Weise, mit der er auf Reize reagiert, die auch beim Gesunden eine Steigerung der Oxydationen auslösen, wie Nahrungszufuhr und körperliche Arbeit. In beiden Fällen zeigt sich beim Rekonvaleszenten ein grösserer Stoffverbrauch, als beim Gesunden, ein nutzloser und unökonomischer Verbrauch an Kräften, der zum Teil wohl auch auf die leichtere Ermüdbarkeit und geringere Uebung des zu langer Bettruhe Verdammten zurückzuführen ist, jedenfalls aber die vermehrte Reizbarkeit des Rekonvaleszentenorganismus deutlich zum Ausdruck bringt.

Dabei sind die Nahrungsmengen, welche Rekonvaleszenten zu sich nehmen, enorm gross, sie betragen in den Versuchen von Svenson und von Benedict und Suranyi 60—70, ja bis 90 Kalorien pro Körperkilo.

Auch im Tierversuch fand Schwenke ähnliche Verhältnisse; die gesamte Wärmeproduktion ist beim gesundenden Tiere eher grösser, als in der Norm.

Welches ist nun das Material, das bei den Rekonvaleszenten die erhöhten Verbrennungen unterhält? Der vermehrte Eiweissumsatz, wie er durch die eiweissreiche Nahrung bedingt wird, würde allein nicht im entferntesten genügen, die Steigerung der Oxydationen zu erklären, zumal ein Teil desselben, wie wir sehen, ja zum Eiweissansatz verwandt wird. Es muss also stickstofffreies Material sein, das einem vermehrten Zerfall unterliegt; dafür

spricht auch der sehr hohe, um den Wert von 1 liegende respiratorische Quotient, den Rekonvaleszenten zeigen.

Wenn der Rekonvaleszent, wie gewöhnlich, an Gewicht zunimmt, so tut er dies nur infolge seines gesteigerten Appetites und seiner dadurch überreichlichen Nahrungszufuhr; ein Gesunder würde bei derselben Ernährung noch mehr ansetzen, da er ja die gleichen Leistungen mit geringeren Betriebskosten vollführt. Eine Ausnahme bildet nur das Eiweiss; hiervon würde der Rekonvaleszent auch bei einer eiweissarmen Diät im Körper zurückbehalten, die einem Gesunden seinen Eiweissbestand nicht garantierte. Der Senatorsche Satz: Der Fiebernde wird eiweissärmer und fettreicher im Verhältnis zum Gesunden gilt also für die Rekonvaleszenz genau umgekehrt.

4. Ueber die Ernährung Fieberkranker.

Wir schicken voraus, dass wir in der Besprechung der Fieberdiät nur diejenigen Grundsätze in grossen Umrissen entwickeln, die durch die charakteristischen Eigenschaften des allgemeinen Stoffwechsels im Fieber diktiert sind, dass wir dagegen von den speziellen Indikationen, wie sie durch die Veränderungen der Funktionen einzelner Apparate, an erster Stelle des Magen-Darmkanals gegeben sind, hierbei absehen. Weiterhin sei bemerkt, dass es sich im Folgenden immer um fieberhafte Zustände von längerer Dauer — das Paradigma liefert dafür der Typhus abdominalis — handelt; akut fieberhafte Krankheiten, bei denen der Prozess in wenigen Tagen abläuft, stellen an die Diätbehandlung keine hohen Anforderungen.

Resümieren wir die augenfälligsten Veränderungen des Stoffwechsels im Fieber: Der Fiebernde verliert an Körpersubstanz; es tritt ein Gewebsverlust durch die febrile Konsumption ein, der auf einfachem Wege durch die Wage bestimmt werden kann. Nur ist der wirkliche Gewichtsverlust höher, als ihn die Wage anzeigt, denn die gleichzeitige Wasserretention kann bis zu einem gewissen Grade eine Gewichtsabnahme paralysieren. Mit dieser Einschränkung gibt eine anschauliche Vorstellung von der Grösse des Gewichtsverlustes im Fieber eine Tabelle, die Liebermeister aufstellt. Er beträgt:

Bei einer mittleren Temperatur	pro Tag
40,6—40 °	0,7 kg
40,0—39,3 °	0,5 kg
39,0—38,6 °	0,4 kg
38,5—37,9 °	0,1—0,02 kg

Der Gewebsverlust, soweit er durch den fieberhaften Prozess an sich verursacht wird, betrifft an erster Stelle, wie wir sehen, das Eiweiss; das Fett trägt in viel geringerem Masse die Kosten. Wenn in lange Zeit anhaltenden Fiebern auch der Fettverlust, wie die Erfahrung lehrt, beträchtliche Dimensionen annimmt, so ist dies nicht in einer spezifischer Wirkung gesteigerter Stoffzersetzung begründet, sondern in der gleichzeitigen freiwilligen oder auch gezwungenen Inanition.

Die wesentlichste Frage der Fieberdiätetik wird danach lauten: Können wir durch eine zweckentsprechende Ernährung den Eiweisszerfall im Fieber aufheben oder wenigstens beschränken und wie? Soll die Diät eine an Eiweiss besonders reiche sein oder sollen wir das Eiweiss selbst in der Ernährung zurücktreten lassen, dafür aber durch reichliche Eiweisssparmittel seine vermehrte Einbeziehung in die Zersetzungen aufzuhalten suchen?

Die erste Ansicht hat namentlich bei älteren Autoren einen erheblichen Widerstand gefunden. Sie lehrten, dass reichliche Eiweisszufuhr den gesteigerten Eiweisszerfall nur noch erhöht, dass damit dem Fieberkranken nicht genutzt, wohl aber durch anderweitige Nachteile der Eiweisszufuhr, speziell durch die starken Ansprüche, die sie an Magen- und Darmkanal und die Nieren stellt, nur geschadet würde. Erst seit durch Bauer und Künstle gezeigt wurde, dass, wenn man eine eiweissarme und eine eiweissreiche Nahrung bei Fiebernden in ihrem Effekt mit einander vergleicht, bei letzterer weniger Eiweiss vom Körper abgegeben wird, als bei ersterer, hat sich auch in der Fieberdiätetik die entgegengesetzte Ansicht Bahn gebrochen. Wir besitzen eine Reihe sorgfältiger Untersuchungsreihen über den Eiweissstoffwechsel Fiebernder, bei denen dem Eiweiss in der Ernährung ein breiter Raum gegönnt wurde, so von v. Noorden, v. Leyden und Klemperer, Puritz u. a. Was lehren dieselben?

In einem Versuche bei v. Leyden und Klemperer wurden ca. 130 g Eiweiss pro Tag bei einer Pneumoniekranken zugeführt. Der tägliche Eiweissverlust vom Organismus betrug dabei 60—70 g.

In einem andern Falle (Typhus abdominalis) stieg man mit dem Eiweissgehalt der Nahrung von 40 g auf 120 g; die N-Bilanz blieb trotzdem in gleicher Weise negativ.

Bei Puritz finden wir tägliche Eiweissgaben von 120—150 g, und zwar längere Zeit in dieser Höhe bei Typhuskranken fortgeführt. Die einzelnen Versuchsreihen sind darum besonders interessant und für die Entscheidung der uns beschäftigenden Frage wertvoll, weil hierbei eiweissarme und eiweissreiche Nahrung innerhalb längerer Fieberperioden in ihrer Wirkung verglichen ist. Es betrug bei einer Zufuhr von 2,41 g Eiweiss pro Körperkilo in 24 Stunden der Eiweissumsatz 2,68 g (nur im Harn; der Eiweissverlust durch die Fäces ist dabei vernachlässigt!) und der Gewichtsverlust 5,8 g pro Kilo. Bei einer Ernährung von 0,5—0,9 Eiweiss pro Kilo waren die Ausgaben 1,4—2,1 g. Auch bei bedeutender Steigerung der Eiweisszufuhr wurde Eiweissgleichgewicht nicht erzielt; der Gewichtsverlust konnte etwas eingedämmt werden. Puritz berechnet, dass bei reichlicher Eiweissernährung der Eiweissverlust etwa um 20 % geringer ausfällt, als bei einer geringen, nur etwa den dritten Teil an Eiweiss enthaltenden Nahrung. Und was den Verlust an Körpergewicht betrifft, so beträgt derselbe bei reichlicher Eiweisskost 11,1—11,2 % und bei eiweissarmer 12,5 bis 12,8 %. Sehr bedeutend sind diese Differenzen gerade nicht.

Wie steht es nun, wenn wir neben dem Eiweiss auch besonderen Wert auf die Zufuhr stickstofflosen Materiales legen? Wir erwähnten bereits die Experimente von May, wonach es am fiebernden Kaninchen gelang, durch reichliche Gaben von Zuckerlösungen die Eiweisszersetzung um 50 % herabzusetzen. Unter den Versuchen von Leyden und Klemperer finden wir einige, in denen Typhuskranken eine Nahrung von 3000 Kalorien und darüber, 100 g Fett und 400 Kohlehydrate enthaltend, also eine dem Gesunden durchaus entsprechende Zahl, zugeführt wurde. Und das Resultat? Nicht einmal vorübergehend gelang es, Eiweissgleichgewicht zu erzielen.

Im Gegenteil, die Werte für das abgeschmolzene Eiweiss

schwanken zwischen 40 und 80 g pro Tag, d. h. kaum anders, als bei einer weniger kalorienreichen Nahrung auch. Dabei ist es gleichgiltig, ob durch eine künstliche Antipyrese die Fiebertemperatur auf ein möglichst niedriges Niveau heruntergedrückt wird; auch die Kombination von antithermischen Mitteln mit reichlicher Ernährung liefert bezüglich des Eiweisszerfalles kein besseres Resultat (Leyden und Klemperer).

Gegenüber den vereinzelten Angaben Pippings und Hirschfelds, die den Eiweisszerfall im Fieber siegreich bekämpft haben wollen, müssen wir auf Grund der mitgeteilten Befunde daran festhalten, dass durch die Diät in keinerlei Weise dem charakteristischen Verlust von Körpereiweiss beim Fieberndern Einhalt getan werden kann. Er kann wohl bis zu einem gewissen Grade beschränkt werden, aber übermässig gross ist, wie die zahlenmässigen, zum Teil oben mitgeteilten Belege für die Eiweissbilanz beweisen, dieser Erfolg nicht. Ob ein Effekt deswegen ausbleibt, weil zur Erhaltung des Eiweiss gleichgewichtes beim Fiebernden eine viel grössere Kalorienzufuhr gehört als beim Gesunden, eine so hohe, wie sie der Organismus unter den besonderen Verhältnissen nicht aufnehmen und resorbieren kann (Benedict und Suranyi), oder ob die „toxogene“ Komponente des Eiweisszerfalls überhaupt jeder Ernährungstherapie trotzt und nur ein „inanitioneller“ Faktor die Aussicht auf erfolgreiche Bekämpfung bietet, erscheint für die Praxis müssig zu entscheiden. Es ist dies wohl auch deswegen nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse unmöglich, weil wir für die Grösse des inanitionellen Eiweisszerfalles im einzelnen Falle durchaus kein sicheres Mass haben.

Der unleugbare Fortschritt, den die moderne Fieberdiätetik gegenüber den alten Hippokratischen noch bis in das Ende des vorigen Jahrhunders zäh festgehaltenen Lehren gemacht hat, wonach die ausreichende Ernährung des Fieberkranken nur hiesse, Oel in das Feuer zu giessen und die Flamme zu vermehrter Glut anzufachen, liegt in andern Dingen. In der Tatsache vor allem, dass wir gelernt haben, den Fettverlust zu verringern, der nicht in dem fieberhaften Prozesse als solchem begründet ist, sondern nur als Folgeerscheinung der zu weit ge-

triebenen Unterernährung auftritt. Derartige bis zum Skelett abgemagerte Fieberkranke, wie sie unter dem Einflusse der früheren Dogmen in der Fieberdiätetik die Regel waren, hat man heute glücklicherweise kaum noch Gelegenheit zu sehen.

Anderseits liegt aber die Gefahr vor, in der Diätetik Fieberkranker in das andere Extrem zu verfallen, und in der Tat reden gewichtige Stimmen einer gewissen Uebererernährung Fiebernder das Wort. Aber selbst wenn man bei Fiebernden das Nahrungsbedürfnis des Gesunden zu Grunde legt, und neben dem einem solchen entsprechenden Eiweissquantum noch eine Kalorienzufuhr von 2500 Kalorien und mehr empfiehlt, so sind, wie wir gesehen haben, die Ergebnisse des exakten Stoffwechselversuches diesem Postulate nicht gerade günstig. Und selbst wenn es in der Theorie berechtigt wäre, in der Praxis ist es, wie gerade die Angaben von Leyden und Klemperer zeigen, nicht durchführbar. Schreibt doch v. Leyden selbst: „Zu Beginn der Behandlung sei die Einzeldose der Milch 100 ccm, welche 4—5 Mal im Tage gereicht werden, abwechselnd hiermit gebe man Wasser, Limonade, Bouillon. Nach 2—3 Tagen gibt man 2 stündlich die Einzeldose von 100 ccm. Werden so $^3/_4$—1 Liter Milch gut vertragen, so erhöht man die Portion auf 150—200—250 ccm. Man geht nicht zu grösseren Mengen über, ehe nicht die kleinen sich als bekömmlich erwiesen haben“. Rechnet man die hier vorgeschriebene Nahrungszufuhr in Eiweissgehalt und Kalorien aus, so kommt man noch nicht auf die Hälfte des theoretisch geforderten.

In welcher Weise soll nun die Verteilung der einzelnen Nahrungsmittel beim Fieberkranken am zweckmässigsten erfolgen? Man wird jedenfalls nicht nur auf Grund der klinischen Erfahrung, sondern gerade mit Rücksicht auf die erwähnten Stoffwechselversuche, Senator durchaus beistimmen müssen, wenn er vor einer zu eiweissreichen Nahrung warnt, jedenfalls rät, die Eiweisssparmittel in der Diät in den Vordergrund treten zu lassen. Nicht nur, dass wir mit einem Mehrangebot von Eiweiss in der Nahrung den Organismus des Fiebernden in der Verteidigung seines Eiweissbestandes nicht günstiger stellen, hat die abundante Eiweissdiät auch Nachteile: Sie erhöht, wie wir sahen, mehr als jede andere die Verbrennungsprozesse; sie belastet den Magen und Darmkanal, sowie die Nieren, die gerade im Fieber besonders schonungs-

bedürftig sind; sie steigert die Darmfäulnis — alles Grund genug, um nicht theoretischen und nicht einmal erfüllten Voraussetzungen zu liebe alte Erfahrungen beiseite zu schieben.

Eine langsame von Tag zu Tag steigende Zufuhr von Milch bis etwa auf $1^1/_2$ Liter wird ungefähr das Eiweissquantum darstellen, das man dem Fiebernden zumuten darf; dabei kann der Kaloriengehalt durch Zufuhr löslicher Kohlehydrate noch erheblich gesteigert werden. Unter dieser Nahrungsmenge sieht man dann den Eiweissverlust immer geringer werden; aber wenn man die in der Literatur niedergelegten längeren Untersuchungsreihen durchmustert, so hat man nicht den Eindruck, als ob hierbei die gesteigerte Nahrung die wesentliche Rolle spielte. Von entscheidender Bedeutung scheint vielmehr die allmähliche Einstellung des Organismus auf ein geringeres Niveau der Eiweisszersetzung zu sein, wenn man will die Abnahme des toxogenen Eiweisszerfalles unter dem Einflusse der allmählichen Gewöhnung an die fiebererregenden Gifte.

Die Stoffwechselkrankheiten.

(Drittes bis sechstes Kapitel.)

Einleitende Bemerkungen.

Wir bezeichnen mit diesem Sammelbegriff eine Reihe von Krankheiten, die sich durch die Störung des Stoffwechsels, und zwar in einer bestimmten Richtung, auszeichnen, ohne dass es bis jetzt gelungen ist, ein anatomisches Substrat dieser Abweichung von der Norm in einem Organe oder einem Organsystem zu finden. Wir sagen ausdrücklich „bis jetzt"; denn es mehren sich die Anzeichen, dass spezifische Aenderungen des Stoffwechsels auch durch spezifische Funktionsstörung eines oder mehrerer in einer Wechselbeziehung stehender Organe zu erklären sind. Für den Diabetes wenigstens ist das mit Sicherheit nachgewiesen.

Von einer allgemeinen Störung des Stoffwechsels, wie man dies früher angenommen hat, ist auch bei den sogenannten „Stoffwechselkrankheiten" keine Rede. Im Gegenteil, wir werden bei der Betrachtung einer jeden derselben darzulegen haben, dass die vagen Begriffe von einer „verlangsamten Oxydation", die diese Krankheiten charakterisieren soll und die ja der Ausdruck einer Anomalie des gesamten Stoffwechsels wäre, nunmehr ersetzt sind durch die Kenntnis von Alterationen im Abbau einzelner Stoffwechselprodukte, die für jede dieser Affektionen verschieden sind und jeder einzelnen ihr besonderes Gepräge verleihen.

Teils haben wir es zu tun mit Veränderungen im intermediären Abbau des Eiweissmoleküls: Solche Zustände stellen die Alkaptonurie und die Cystinurie dar. In andern Fällen hat der Abbau der Harnsäure im Organismus einen von dem gewöhnlichen abweichenden Weg eingeschlagen: Das scheint jeden-

falls bis jetzt die plausibelste Erklärung von dem Wesen der Gicht zu sein oder wenigstens in ihrer Pathogenese die Hauptrolle zu spielen. Sicher erwiesen ist für den Diabetes, dass er auf einer mangelhaften Oxydation der Kohlehydrate beruht. Und endlich liegt derjenigen Form der Fettsucht, die wirklich eine Krankheit, eine Konstitutionsanomalie, darstellt, eine Fettanhäufung infolge verringerten Verbrauches fettbildender Substanzen zu Grunde.

So hat gerade das pathologische Experiment, der „Stoffwechselversuch", die Stoffwechselkrankheiten aus dem mystischen Dunkel einer unbekannten allgemeinen Störung, die wesentlich quantitativer Natur sein sollte, herausgehoben und qualitative Abweichungen spezifischer Natur von der Norm als die Grundlage ihres Wesens kennen gelehrt.

III. Kapitel.

Der Diabetes mellitus.

I. Die Pathogenese des Diabetes.

Wir verstehen unter Diabetes mellitus diejenige Erkrankung, bei welcher dem Organismus die Fähigkeit verloren gegangen ist, Kohlehydrate in der üblichen Weise zu verwenden. Im wesentlichen handelt es sich dabei um den Verlust dieses Vermögens für den Traubenzucker, die Dextrose; in seltenen Fällen ist auch die Ausscheidung anderer Zuckerarten (Lävulose) beobachtet. Neuere Untersuchungen (Rosin und Alfthan) haben ergeben, dass im Diabetes eine Zunahme der Kohlehydrate überhaupt im Harne zu konstatieren ist, so dass man also neben der „Glykosurie" eine „Kohlehydraturie" anzunehmen hätte.

Wir haben früher (s. S. 79) gesehen, wie die Verwendung der Kohlehydrate beim Gesunden nur bis zu einer gewissen Grenze geht. Wird dieselbe überschritten, so greift die regulatorische Funktion der Nieren ein und sorgt für Abfuhr des überschüssigen Blutzuckers. Einem übergrossen Angebot von Kohlehydraten gegenüber, namentlich wenn dasselbe bereits in Zuckerform erfolgt, und nicht in Amylum, das der Organismus erst in Zucker umzuwandeln hat, erweisen sich die Kohlehydratreservoirs insuffizient. Unter Umständen kann indessen die normale „Assimilationsgrenze" — sie beträgt im nüchternen Zustande etwa 150 g Traubenzucker — gegen die Norm mehr oder weniger verringert sein, wenn nämlich die zur Aufstapelung bestimmten Depots, also Leber und Muskeln, auf irgend welchem, häufig indirekt durch die Vermittelung des Nervensystems erfolgenden Wege, geschädigt sind,

Wir kennen eine Reihe der verschiedensten pathologischen Zustände, welche imstande sind, die Toleranz für die Kohlehydrate herabzusetzen; merkwürdigerweise ist dies, wohl des vikariierenden Eintretens der Muskeln wegen, bei den Erkrankungen der Leber selbst noch am wenigsten der Fall (H. Strauss u. a.). Mit dem Diabetes mellitus als solchem haben diese Zustände der „alimentären" Glykosurie nichts zu tun, und wir verzichten daher auf eine Darstellung der Ergebnisse, welche bei einem vielfach minutiösen Detailstudium dieser Dinge gewonnen worden sind.

Werden, wie im Diabetes mellitus, dauernd, mit und ohne Zufuhr von Kohlehydraten, grössere Mengen von Zucker im Urin ausgeschieden, so können offenbar nur 3 Gründe dafür vorliegen: Entweder die Bildung von Zucker ist vermehrt oder sein Verbrauch im Organismus ist vermindert oder endlich es findet eine Kombination beider Zustände statt. Betrachten wir zunächst den ersten Punkt.

Eine Vermehrung der Zuckerbildung, die namentlich früher als Ursache des Diabetes vielfach angenommen wurde, ist in dem Sinne nicht mit Sicherheit nachgewiesen, dass die Ablagerung der Kohlehydrate als Glykogen in den dafür bestimmten Stapelplätzen geschädigt ist bzw. eine vermehrte und beschleunigte Umformung des Glykogens in Zucker, namentlich in der Leber, stattfindet. Zwar ist in einzelnen darauf geprüften Fällen die Leber von schweren Diabetikern tatsächlich nach dem Tode glykogenarm befunden worden, und auch das heroische Experiment Ehrlichs, das Lebergewebe in vivo auf Glykogen zu untersuchen, hat wenigstens einmal Glykogenarmut der Leberzellen ergeben. Aber selbst wenn diese Versuche durchgängig gleichförmig ausgefallen wären, was nicht zutrifft, würde durch eine vermehrte Zuckerbildung im Sinne einer vermehrten und beschleunigten Saccharifikation des Glykogens der Diabetes mellitus nicht zu erklären sein. Dagegen sprechen vor allem die quantitativen Verhältnisse: Da, wo eine Ueberschwemmung des Blutes mit Zucker auf dem erörterten Wege wirklich nachgewiesen ist, wie bei der Piqûre und bei einer Reihe anderer experimenteller Glykosurien, handelte es sich um eine Ausscheidung von Zucker durch den Harn, die nur wenige Gramm pro Tag beträgt. Ueberdies hört dieselbe nach kurzer Zeit auf,

wenn die Nahrung an Glykogenbildnern arm ist. Damit vergleiche man die Zuckerausscheidung eines Diabetikers, die mehrere hundert Gramm am Tage gross sein kann und in schweren Fällen auch bei völliger Nahrungsentziehung nicht sistiert. Anomalien in der Zuckerbildung infolge Veränderungen in der Funktion der Glykogen aufspeichernden Organe spielen beim Diabetes mellitus sicherlich eine Rolle, aber anscheinend nur eine nebensächliche.

Dagegen ist eine vermehrte Zuckerproduktion im eigentlichen Sinne des Wortes, d. h. aus den gewöhnlichen Zuckerbildnern, bei der Zuckerharnruhr nicht nachzuweisen. Wir werden später noch die Quellen der Zuckerbildung beim Diabetes kennen lernen bzw. den Umfang, in dem dieselben tätig sind. Für gewöhnlich bleibt die Zuckerausscheidung des Diabetikers hinter den Werten zurück, die, rein theoretisch betrachtet, nach den in der Nahrung zugeführten Zuckerbildnern möglich sind. Indessen sind neuerdings einige wenige Fälle beschrieben, in denen diese mögliche Bildungsgrösse überstiegen wurde. Es wird sich zeigen, dass diese Zahlen die Annahme einer über die Norm vermehrten Bildung nicht gestatten und dass man überhaupt gut tut, nicht zu weitgehende Schlüsse aus ihnen zu ziehen, weil es sehr fraglich ist, ob sie auch ein getreues Abbild des wirklich in den Stoffwechsel eingetretenen, Zucker abspaltenden Materiales verschaffen.

Wie steht es nun mit der zweiten Möglichkeit, der Verminderung des Zuckerverbrauches im Diabetes?

Diese Annahme würde zur Grundlage haben, dass der Zucker, in normaler Weise gebildet, dem Blute und durch dieses den Geweben zuströmte, dass aber seine Oxydation durch die Körperzellen gelitten hat und dass er infolge dessen sich anhäuft, bzw. durch die Nieren ausgeschieden wird.

Wir haben früher gesehen, dass wir in dem sog. respiratorischen Quotienten, dem Verhältnisse der gebildeten Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff, ein gewisses Kriterium dafür haben, aus welchen Stoffen die im Stoffwechsel zersetzte Nahrung besteht. Ist dieselbe reich an Kohlehydraten, wie beim Pflanzenfresser, so liegt der Wert etwa um 1, er sinkt dagegen um so tiefer unter diese Zahl, je mehr die Kohlehydrate in der Nahrung zurücktreten, bzw. Eiweiss und Fett im Vordergrunde stehen.

Wie steht es nun mit diesem Quotienten beim Diabetiker? Die darüber bisher vorliegenden Untersuchungen ergeben folgendes:

		Respir. Quotient
Leo, Zeitschr. für klin. Med. 19.	1. schwerer Fall . .	0,77
" " " " "	2. sehr schwerer Fall	0,66
" " " " "	" " "	0,68
" " " " "	3. leichter Fall . .	0,73
" " " " "	4. " " . .	0,76
" " " " "	5. " " . .	0,78
Stüve, Festschrift, Frankfurt a. M.	Diabetes . . .	0,74
Weintraud u. Laves, Zeitschrift für phys. Chem. 19.		0,7
	schwerer Fall	0,617
Nehring u. Schmoll, Zeitschrift für klin. Med. 31.		
	schwerer Fall	0,614

Der respiratorische Quotient liegt also überall ausserordentlich tief. Das würde der Diät des Diabetikers entsprechen, die ja vorwiegend aus Eiweiss und Fetten besteht. Aber durch Zufuhr von Kohlehydraten kann er im Gegensatz zum Gesunden nicht in die Höhe getrieben werden. Diese Tatsache ist nicht anders zu erklären, als dass die Kohlehydrate am Stoffwechsel sich nicht oder nur in geringem Umfange beteiligen, dass der Organismus die Fähigkeit verloren hat, sie zu Kohlensäure und Wasser zu verbrennen.

Es steigt dagegen der respiratorische Quotient dann auch beim Diabetiker an, wenn solche Kohlehydrate der Nahrung beigegeben werden, die ganz oder wenigstens zum Teil verwertet werden, wie die Lävulose, so dass auch nach der positiven Seite die Beweiskette für eine Verringerung des Zuckerverbrauches in der Zuckerharnruhr geschlossen erscheint.

Die grosse Entdeckung von Mering und Minkowski und von Domenici, dass nach Entfernung des Pankreas schwerer Diabetes mellitus auftritt, hat uns einen Einblick in die Genese dieser Stoffwechselstörung geliefert; denn es zeigt sich, dass von der Bauchspeicheldrüse ein regulatorischer Einfluss auf die Zuckerverbrennung im Organismus ausgeht und zwar direkt von der Drüse selbst, nicht etwa durch eine infolge der Operation bedingte nervöse Störung im Plexus coeliacus.

Wie dieser Einfluss beschaffen ist, ist allerdings noch strittig. In einer Reihe geistreich erdachter Versuche hat sich Lépine bemüht den Nachweis zu führen, dass im Pankreas ein zuckerzerstörendes Ferment gebildet wird, das dem Blut zugeführt wird und dort besonders an die Leukozyten gebunden ist. Bei experimentellem Diabetes nach Pankreasexstirpation wie bei der menschlichen Zuckerharnruhr soll dies „glykolytische Ferment" vermindert sein und dadurch die Verringerung des Zuckerverbrauches ihre Erklärung finden. Aber die Nachprüfungen sind dieser Theorie nicht günstig gewesen. Kraus, Spitzer u. a. zeigten, dass die Zuckerzerstörung im Blut Gesunder und Diabetischer ganz gleich abläuft; überdies ist die sog. glykolytische Kraft des Blutes schon deshalb ein schwer definierbarer Begriff, weil sie von der Alkaleszenz desselben abhängt und mit Aenderungen derselben schwankt, Abweichungen von der Norm im Diabetes, selbst wenn sie konstant wären, also nicht notwendig auf das Fehlen einer Fermentwirkung bezogen zu werden brauchen.

Andere Autoren lassen die Zuckerzerstörung nicht im Blute vor sich gehen, sondern sie schreiben der Pankreassubstanz selbst derartige Eigenschaften zu, bzw. suchen nach einem in derselben enthaltenen Enzym, das den Zucker spaltet. Ein derartiges Ferment, das aus dem Zucker Kohlensäure und Alkohol bildet, hat nach dem Vorgange Stoklasa's Simanek aufgefunden; indessen ist dasselbe, wie Stoklasa, Blumenthal, Feinschmidt u. a. konstatierten, weit im Körper verbreitet. Es ist nicht allein an das Pankreas gebunden, sondern Glykolyse ist auch durch Leber, Muskelbrei etc. zustande zu bringen; auch der Presssaft der genannten Organe, der keine lebenden Zellen mehr enthält, wirkt zuckerzerstörend.

Das Auftreten des Diabetes gerade nach Entfernung des Pankreas ist also auf diesem Wege nicht zu erklären.

Ob die Versuche, die neuerdings gemacht sind, nur einem bestimmten Teile des Pankreas, den sog. Langerhansschen Inseln, die Sekretion eines Fermentes zuzuschreiben, das den Zuckerverbrauch reguliert, glücklicher sein werden, lässt sich bis jetzt noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Anatomische Veränderungen dieses Teiles sind wenigstens nicht durchgängig bei Diabetes mellitus konstatiert worden. Zahlreichen positiven Befunden

(Weichselbaum und Stangl, Sobolew, Herzog u. a.) stehen auch negative gegenüber (v. Hansemann u. a.), die bei schwerem Diabetes das völlige Intaktsein der Langerhansschen Inseln konstatierten und deshalb eine ätiologische Beziehung derselben zur Zuckerruhr in Abrede stellen. Allerdings könnten immerhin auch in solchen Fällen funktionelle Schädigungen dieser Partie vorhanden sein, die sich dem mikroskopischen Nachweis entziehen.

Neuerdings hat man nun die Möglichkeit in das Auge gefasst, dass die Zuckerzerstörung nicht im Pankreas selbst stattfindet, sondern dass dasselbe dabei gleichsam nur ein unterstützendes, wenn auch unbedingt notwendiges Moment abgibt. Nach Cohnheim bedarf es, um den Zucker im Organismus zu verbrennen, des Zusammenwirkens zweier Organe, des Pankreas und der Muskeln. Die Verbrennung erfolgt dort, wo die dabei frei werdende Energie auch verwertet wird, also in den Muskeln, aber erst die innere Sekretion des Pankreas liefert das dazu notwendige Agens. Und Rahel Hirsch hat nachgewiesen, dass die Fähigkeit des Lebergewebes, Traubenzucker chemisch zu verändern, durch das Pankreas eine wichtige Förderung erfährt. Das Pankreas würde danach das Agens liefern, das auf dem Blutwege den Muskeln und der Leber zugeführt werden muss, um in diesen Organen die Zuckerzerstörung vonstatten gehen zu lassen; mit seiner Ausschaltung würde auch diese Fähigkeit schwinden. Bestätigen sich diese, vorläufig noch ganz neuen Vorstellungen, lässt sich vor allem zeigen, dass an dem des Pankreas beraubten Tiere die glykolytischen Leistungen von Muskeln und Leber geringer sind, als in der Norm oder ganz sistieren und ist dieser Einfluss des Pankreas nicht durch andere Momente bedingt, die sich vorläufig noch unserer Kenntnis entziehen, aber mit dem physiologischen Zuckerverbrauch nichts zu tun haben, dann ist allerdings die Wirkung des Pankreas unserem Verständnisse näher gerückt als bisher. Noch bietet manches der Erklärung Schwierigkeiten; so die im weiteren Verfolg seiner Untersuchungen von Cohnheim festgestellte Tatsache, dass die glykolytische Wirkung der Pankreassubstanz durchaus nicht im Verhältnis zu ihrer Masse wächst, dass Mehrzusatz derselben den Effekt nicht etwa steigert, sondern sogar schwächt. Aber ein wesentlicher Fortschritt ist — ebenfalls durch Cohnheim — jedenfalls dadurch angebahnt, dass es ihm ge-

lungen ist, diese „aktivierende" Substanz des Pankreas rein darzustellen; dieselbe ist nach ihren Eigenschaften wohl nicht als Ferment anzusprechen, sondern ähnelt anderweitigen Produkten innerer Sekretion, wie der Schilddrüse und den Nebennieren.

II. Die Zuckerbildung und Zuckerausscheidung im Diabetes.

1. Die Bildung von Zucker aus Eiweiss.

Wir haben bereits im ersten Teile gesehen (S. 81), dass die beim Diabetes erwiesene Zuckerbildung aus Eiweiss einer der Hauptbeweise für das Vorhandensein einer dem Eiweissmolekül direkt angehörigen präformierten oder durch partiellen Abbau mit nachfolgender Synthese abspaltbaren Kohlehydratgruppe war. Und wenn man auch gegen die am Krankenbett erhobenen Befunde der Zuckerbildung aus Eiweiss Bedenken trägt, so ist dieselbe durch Lüthje am experimentellen Pankreasdiabetes unzweifelhaft erwiesen, jedenfalls einwandsfrei gezeigt, dass die ausgeschiedenen Zuckermengen unmöglich aus dem Glykogen- bzw. Kohlenstoffvorrat des Organismus stammen. Aber vor allem hat die Frage ein besonderes Interesse, in welchem Umfange diese Bildung beim Diabetes erfolgt. Man hat versucht, einen Einblick in die Grösse derselben durch das Studium der Beziehungen zwischen Stickstoffumsatz und Zuckerausscheidung zu gewinnen und ging dabei von der durch Minkowski festgestellten Tatsache aus, dass bei künstlichem Diabetes nach Pankreasexstirpation das Verhältnis D : N (Dextrose zu Stickstoff) konstant, nämlich 1 : 2,8 ist, dass danach also auf 100 g zerfallendes Eiweiss 45 g Zucker gebildet wurden. Wir erwähnten bereits, dass Minkowski die Ansicht vertrat, diese Konstanz sei am ehesten unter der Annahme verständlich, wenn sie gleichzeitig auch der Ausdruck der maximalen Zuckerbildung aus Eiweiss wäre.

Indessen wurden doch sehr bald Beobachtungen bekannt, in welchen das Verhältnis von D : N ein viel höheres war. So berichtete Rumpf über einen Fall, in welchem pro Tag nur etwa 40 g Eiweiss umgesetzt wurden, dagegen die Zuckerausscheidung pro die 77 g betrug. Ganz ähnliche Befunde teilten Mohr, Rosenquist, Lüthje u. a. mit.

Auch bei der durch Phloridzin erzeugten Glykosurie hatte man

ursprünglich (Lusk) eine konstante Relation zwischen ausgeschiedenem Zucker und in Zerfall geratenem Eiweiss behauptet; aber auch hier haben spätere Untersuchungen das Irrtümliche dieser Annahme zur Evidenz gezeigt.

Da nun das zerfallende Eiweiss viel zu gering schien, um die grossen ausgeschiedenen Zuckermengen zu erklären, hat man als Zuckerquelle neben dem Eiweiss das Fett angesprochen.

Es wird sich aber fragen, ob die rechnerischen Grundlagen der „maximalen Zuckerbildung aus Eiweiss“ genügend sicher sind, um bei Abweichung von der Minkowskischen Zahl zur Annahme einer anderweitigen Entstehung des Zuckers zu nötigen.

Das scheint indessen durchaus nicht der Fall zu sein. Einmal ist der im Urin ausgeschiedene Zucker durchaus kein Massstab der wirklichen Zuckerbildung im Organismus. Wir kennen kaum einen Fall auch von schwerstem Diabetes, in welchem das Zersetzungsvermögen für den Zucker völlig erloschen wäre und in welchem nicht wenigstens ein Teil noch verbrannt würde. Da aber dieser Teil eine völlig unbekannte und variable Grösse darstellt, so ist zunächst schon diese Seite der Gleichung mit erheblichen und unkontrollierbaren Fehlern behaftet.

Und wie steht es mit der andern, der Zahl für den ausgeschiedenen Stickstoff? Ist aus ihr mit Sicherheit auch das im Organismus umgesetzte Eiweiss zu bestimmen?

Auffallend ist, dass die meisten der Fälle, in denen das Missverhältnis zwischen Eiweissumsatz und Zuckerausscheidung, gemessen an der Minkowskischen Zahl, zu Tage tritt, eine ungemein niedrige Stickstoffausscheidung zeigen, wie sie kaum bei einem hungernden, gesunden Menschen gefunden werden. F. Müller hat daher als erster an eine Stickstoffretention im Körper gedacht, wenngleich die Annahme Schwierigkeiten macht, bei schweren, kurz vor dem Exitus stehenden Diabetikern — es handelt sich in den bisherigen Beobachtungen fast stets um solche — an einen Eiweissansatz im Körper zu glauben. Die Schwierigkeiten löst die zuerst von Umber aufgestellte, bereits mehrfach erwähnte und mit guten Gründen gestützte Hypothese, der sich neuerdings auch F. Müller, O. Löwi, Blumenthal u. a. angeschlossen haben. Danach spielt gerade bei dem schweren Diabetiker der „partielle Eiweissabbau“ eine besondere Rolle. Es findet eine Abstossung

der Kohlehydratkomplexe des Eiweissmoleküles, die als Bausteine für die synthetische Bildung des „Eiweisszuckers" dienen, statt; der an Zuckerbildnern verarmte Rest des Eiweisses wird wieder für den Eiweissaufbau verwendet, zumal der in Unterernährung befindliche und an Eiweiss verarmte Kranke sich ähnlich wie der Rekonvaleszent verhält und unter allen Umständen einen Eiweissansatz zu erzwingen sucht.

Diese Vorstellung erklärt zunächst in befriedigender Weise, warum trotz schwerster Krankheitserscheinungen Eiweiss im Körper zurückbleibt. Sie zeigt des weiteren, dass aus der Zahl der im Urin abgebaut erscheinenden Eiweissmoleküle, wenigstens beim Diabetes, nicht notwendigerweise auf die in den Stoffwechsel eingetretenen und zur Zuckerbildung verwandten geschlossen zu werden braucht, und dass darum quantitative Beziehungen zwischen N-Ausscheidung im Harn und Glykosurie nicht für die Entscheidung der Frage zu verwerten sind, ob neben dem Eiweiss auch anderes Material für die Zuckerbildung verwendet wird.

Sind alle Eiweisskörper in gleicher Weise Zuckerbildner? Lüthje fand in einem schweren Falle, dass verschiedene Eiweissarten die Zuckerausscheidung in verschiedener Weise beeinflussten. Nach Ernährung mit Kasein und Pankreas erschien die Glykosurie grösser, als nach Rindfleisch, Eiereiweiss und Kalbsthymus. Es verhält sich danach das Kasein im Organismus des Diabetikers anders, als im Reagenzglas, in welchem eine reduzierende Substanz aus Kasein bekanntlich nicht abgespalten werden kann, und auch anders als im Tierexperiment: An phloridzinvergifteten Hunden ist nach Kaseinfütterung die Zuckerausscheidung geringer als beispielsweise nach Eiereiweiss (Halsey).

Umgekehrt konstatierte Stradomsky nach Plasmondarreichung, also ebenfalls einem Kaseinpräparate, eine wesentlich schwächere Glykosurie, als nach anderen Eiweissarten. von Noorden endlich stellt hinsichtlich der Wirkung auf die Zuckerausscheidung folgende Skala auf: Am günstigsten verhält sich das Hühnereiweiss, dann Pflanzeneiweiss, Kasein und zuletzt Muskeleiweiss. Eine für alle Fälle von Diabetes passende einheitliche Gruppierung der Eiweissarten bezüglich ihrer zuckerbildenden oder zuckersteigernden Wirkung lässt sich daher bis jetzt noch nicht aufstellen, zumal auch die neueste, sehr eingehende Arbeit von Thermann wieder zu

andern, als den genannten Resultaten kommt. Nur fand auch er die Glykosurie nach Kasein regelmässig am grössten.

Vielleicht bahnen aber neuere Untersuchungen von Falta in dieser Hinsicht einen Fortschritt an. Falta macht darauf aufmerksam, dass in der zeitlichen Ausscheidung des Stickstoffs sich die einzelnen Eiweissarten nicht gleichmässig verhalten, sondern hier sogar wesentliche Differenzen bestehen. Das Milcheiweiss wird z. B. viel rascher im Stoffwechsel verbraucht, als das rohe Eiereiweiss. Aehnliche Verschiedenheiten ergeben sich nun auch beim Diabetiker, und es wäre möglich, wie Falta meint, dass die rasche oder langsame Zuckerbildung aus Eiweiss, die ja parallel dem Verbrauch des Eiweisses im Stoffwechsel geht, von Einfluss darauf ist, ob die betreffende Eiweissart die Glykosurie steigert oder nicht. Den rasch entstehenden Kaseinzucker vermag der Organismus bei seiner herabgesetzten Fähigkeit, ihn als Glykogen aufzuspeichern, nicht in dem Masse zu verwerten, als den langsamer aus dem Ovalbumin abgespaltenen; und darum beantwortet er Kaseinfütterung mit grösserer Glykosurie als solche aus Eiereiweiss.

Nach einer ähnlichen Richtung liegen Ergebnisse, die Mohr in einigen Fällen gemacht hat: Mit der Beförderung des Eiweissansatzes durch Eiereiweiss und auch durch Nutrose sinkt die Zuckerausscheidung.

Jedenfalls hängt die Wirkung verschiedener Eiweisskörper auf die Grösse der Zuckerausscheidung von einer Reihe von Umständen, nicht etwa bloss von ihrem grössern oder geringern Gehalt an zuckerbildendem Material ab, zumal die Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung nach dieser Hinsicht doch relativ zu gering sind, um die grossen Differenzen in bezug auf die Glykosurie zu erklären. Nicht vergessen darf dabei schliesslich werden, dass auch die Individualität des einzelnen pathologischen Falles in nicht zu unterschätzender Weise ins Gewicht fallen wird und dass zum Teil auch darauf die gegensätzlichen Angaben der Autoren zu beziehen sind.

2. Die Zuckerbildung aus Fett.

Wir sahen bereits, dass die „indirekte" Beweisführung für eine Entstehung des Zuckers aus Fett in schweren Fällen von Diabetes nicht zwingend ist. Besitzen wir auch andere Beweise?

Dass eine fettreiche Nahrung auf die Zuckerausscheidung keinen direkten Einfluss übt, ist wiederholt nachgewiesen worden. Allerdings kann man aus dem Grade der Fettzufuhr noch nicht den der Fettzersetzung bestimmen. Umgekehrt wie bei dem Eiweiss gehen beide Grössen einander nicht proportional und namentlich, wenn gleichzeitig eiweissreiche Diät gegeben wird, braucht bei einer Zulage auch erheblicher Fettmengen die Fettzersetzung nicht wesentlich grösser zu sein, als ohne diese. Indessen treffen diese Einwände nicht solche Versuche, in denen, wie bei Lüthje, der Einfluss ganz exzessiver Fettzulagen auch bei niedrigem Eiweissumsatz geprüft worden ist. Hier entspricht dem sicher erhöhten Fettumsatz durchaus keine vermehrte Zuckerausscheidung.

Auch die Anhänger der Lehre von der Zuckerentstehung aus Fett nehmen höchstens eine „fakultative" Bildung an, die nur im Notfall und nur als Reserve in Anspruch genommen wird. Sie stützen sich in der Hauptsache auf den von Emil Fischer geführten Nachweis, dass aus dem Glyzerin über die Glyzerose eine Synthese zu Dextrose möglich ist. In der Tat ist es neuerdings Cremer und Lüthje gelungen, am pankreaslosen Tier, sowie auch im Phloridzindiabetes eine ganz erhebliche Steigerung der Traubenzuckerausscheidung durch Verfütterung von Glyzerin zu erzielen.

Neutralfette hatten keine Wirkung, wohl weil die Menge des abgespaltenen Glyzerins zu gering war. Rein theoretisch betrachtet, steht jedenfalls der Vorstellung nichts im Wege, dass auch das bei der Fettzersetzung im Organismus freiwerdende Glyzerin dieselbe Rolle bezüglich der Zuckerbildung spielt, als das mit der Nahrung verfütterte. Praktisch kann aber jedenfalls die Glyzerinkomponente in grösserem Umfang als Zuckerquelle nicht in Betracht kommen.

Denn im Fett sind nur 9 % Glyzerin enthalten; zur Synthese eines Moleküls Traubenzucker sind zwei Moleküle Glyzerin nötig. Es müssten also schon zur Bildung kleiner Mengen Zucker enorme Mengen Nahrungsfett bewältigt werden oder Organfett zerfallen. Ausserdem würde der Körper mit flüchtigen Fettsäuren geradezu überschwemmt werden. Bis jetzt ist aber das Auftreten von solchen im Harn von Diabetikern nur in vereinzelten Fällen konstatiert worden (Rumpf, v. Jaksch).

Eine zuckersteigernde Wirkung besitzt nach Lüthje im Tier-

experiment auch das Lecithin; dieselbe erscheint nach dem vorher erwähnten verständlich, da ja auch das Lecithin eine Glyzerinkomponente enthält. Lüthje meint, dass bei der allgemeinen Verbreitung, die das Lecithin in tierischen Geweben besitzt, dieser Einfluss vielleicht nicht so ganz unbedeutend ist. Für das mit der Nahrung zugeführte Lecithin würden allerdings nur Gehirn und Eigelb in Betracht kommen.

Die Erfahrungen am menschlichen Diabetes sprechen jedenfalls nicht dafür, in dem Fett eine oder sogar die Hauptquelle des Zuckers zu sehen, selbst wenn man auf dem Standpunkte Pflügers, des augenblicklich energischsten Vertreters der Lehre von der Zuckerbildung aus Fett, steht, dass die im experimentellen Diabetes bei Ausschluss von Kohlehydraten ausgeschiedenen Zuckermengen in keinem Falle zu gross sind, um nicht aus dem Zerfall des Fettes erklärt werden zu können.

3. Die Bildung des Zuckers aus Kohlehydraten.

Nicht alle Kohlehydrate wirken gleichmässig auf die Zuckerausscheidung beim Diabetiker: Zunächst findet schon ein Unterschied statt zwischen den erst aus Eiweiss im Organismus abgespaltenen Kohlehydraten und den in der Nahrung eingeführten; die Toleranz und die Fähigkeit, erstere zu zersetzen, ist von vornherein weit grösser bzw. bleibt auch länger erhalten, als für letztere.

Was nun die eigentlichen Nahrungskohlehydrate betrifft, so ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt, dass zwischen ihrer glykosuriesteigernden Wirkung ein erheblicher gradueller Unterschied besteht. Und zwar kann jeder einzelne Fall von Diabetes in dieser Beziehung noch seine besonderen individuellen Verschiedenheiten zeigen, so dass die folgende Skala nur einen orientierenden Wert besitzt.

Es wird am schlechtesten ausgenutzt der Traubenzucker, bzw. die während der Verdauung in Traubenzucker übergehenden Kohlehydrate (Amylum, Maltose etc.); es folgen Milchzucker, Galaktose und Rohrzucker, und endlich, als verhältnismässig am günstigsten verwertetes Kohlehydrat, die Lävulose.

4. Anderweitige Momente, die für die Glykosurie von Bedeutung sind.

Neben der Nahrung sind noch eine Reihe anderer Umstände vorhanden, welche auf die Glykosurie von Einfluss sind.

Zunächst der Zustand der Ausscheidungsorgane, der Nieren. Die Nieren sind das regulierende Organ, welches bei einem bestimmten Zuckergehalt des Blutes, der nur wenig über der Norm zu liegen braucht, dem Zucker den Weg in den Harn eröffnet. Es liegt daher von vornherein der Gedanke nahe, dass pathologische Affektionen dieses Organes, sei es nun, dass es sich um anatomische, sei es, dass es sich nur um funktionelle Schädigungen handelt, ebenso wie sie die Sekretion anderer „harnfähiger" Substanzen modifizieren, auch auf die Ausscheidung des Zuckers von Einfluss sind. Erst neuerdings ist auf derartige Fälle von „Nierendiabetes", d. h. also einer primären Schädigung der Nieren, die die Nieren passiv durchlässiger für den Blutzucker macht oder sie sogar aktiv befähigt, den Zucker dem Blute zu entziehen, die Aufmerksamkeit gelenkt worden. Wenn auch das Experiment dafür spricht — die Phloridzinglykosurie (v. Mering) ist ein Beweis für die letztere Möglichkeit, die Kantharidinglykosurie (P. F. Richter) für die erstere — so sind doch der beweisenden klinischen Fälle noch wenige. Häufiger erscheint der umgekehrte Fall, dass nämlich infolge einer Nierenaffektion nicht eine Glykosurie entsteht, sondern, dass sie unter ihrem Einflusse verschwindet. Es ist eine vielfach bestätigte klinische Erfahrung, dass mit der Entwickelung einer Granularatrophie der Nieren der Diabetes anscheinend „heilt", richtiger ausgedrückt, dass Zucker im Harn nicht mehr erscheint. Ob es sich dabei nur um eine mechanische Ursache, um eine Undurchlässigkeit der Niere handelt, die dem Zucker den Weg in den Harn versperrt oder ob sich vielleicht bei mangelhafter Nierenpermeabilität Zerfallsstoffe der Gewebe ansammeln, die für den Kohlehydratstoffwechsel von Belang sind und auf die Zuckerzerstörung wirken, wie wir das ja jetzt von einer ganzen Reihe von Organprodukten kennen, ist eine noch offene Frage.

Weiterhin wirken fieberhafte Prozesse modifizierend auf

die Glykosurie ein. Und zwar in verschiedener Richtung; bald wird während und kurz nach interkurrenten fieberhaften Erkrankungen ein Schwinden der Glykosurie angegeben, bald zeigt sich wieder das gerade Gegenteil, eine verminderte Toleranz für Kohlehydrate. Inwiefern das Fieber den Kohlehydratstoffwechsel verändert, ist im Kapitel „Fieber" erwähnt. Hier sei nur bemerkt, dass es anscheinend die bakteriellen Prozesse im Fieber sind, die eine vermehrte Zuckerzerstörung verursachen und dadurch temporär zu einer Verminderung der Zuckerausscheidung im Harn führen (Minkowski, P. F. Richter). Allerdings scheinen sich verschiedene Bakterienarten hierin verschieden zu verhalten (Nebelthau) und damit auch wohl die differente Wirkung zusammenzuhängen, die einzelne febrile Affektionen bei Diabetikern entfalten.

III. Der Stoffwechsel im Diabetes mellitus.

1. Der Gesamtumsatz.

Der Gesamtstoffumsatz des Diabetikers ist gegen die Norm nicht verändert. Das ist sowohl durch ältere Respirationsversuche von Voit und Pettenkofer, als durch neuere (Leo, Weintraud und Laves, Nehring und Schmoll, Stüve u. a.) so sicher bewiesen, dass ein Zweifel daran, wie er noch manchen theoretischen Spekulationen über das Wesen des Diabetes zu Grunde liegt, nicht möglich ist. Der ruhende, wie der arbeitende Diabetiker verbrauchen genau so viel Sauerstoff und scheiden ebensoviel Kohlensäure aus, wie ein Gesunder von gleichem Körpergewicht. Voraussetzung dabei ist allerdings, dass die Ernährung eine ausreichende ist, bzw. in ausreichender Menge solche Stoffe enthält, die der Diabetiker zu verbrennen vermag, also in der Hauptsache Eiweiss und Fett[1]).

Dem entsprechend ist auch das Nahrungsbedürfnis des

1) Magnus-Levy berichtet jüngst über kurzdauernde Respirationsversuche bei schweren Diabetikern, in denen der Ruheumsatz das normale mittlere Mass etwas zu übersteigen schien. Dennoch nimmt auch er an, dass der Gesamtumsatz während einer längern Periode, also z. B. des ganzen Tages, infolge herabgesetzter körperlicher Tätigkeit nicht über das normale Mass hinausgeht.

Diabetikers genau so beschaffen wie das eines Gesunden. Auch hier muss man die Einschränkung machen: „Wenn es nur durch Stoffe gestillt wird, die dem Stoffwechsel wirklich zu gute kommen und nicht unverbrannt den Körper verlassen". Bei einer in dieser Beziehung ungeeigneten Ernährung, also bei Vorherrschen von Kohlehydraten, kann es scheinen, als ob trotz hohen Kaloriengehaltes der Nahrung der Diabetiker seinen Körperbestand nicht zu bewahren vermag: In der Tat hat man früher, gestützt auf den Heisshunger, der ja namentlich vor Einleiten einer rationellen Behandlung ein charakteristisches Symptom der Zuckerharnruhr bildet und auf das Missverhältnis, das häufig zwischen Nahrungsaufnahme und Körpergewicht besteht und in Abmagerung trotz reichlichen Energiewertes der Speisen seinen Ausdruck findet, auch auf einen vermehrten Stoffumsatz als Folge der Krankheit geschlossen. Erst exakte Stoffwechseluntersuchungen haben das Irrtümliche dieser Auffassung kennen gelehrt.

Zieht man von dem Kaloriengehalt der eingeführten Nahrung den Teil ab, der im Organismus keine Verwendung findet, so resultiert ein Wert, der den bei Gesunden erhaltenen durchaus nicht übertrifft. Im Gegenteil, es kommen sogar Fälle vor, wo das Nahrungsbedürfnis abnorm gering ist und der Kranke dabei sich trotzdem auf seinem Körperbestande erhält.

Schon vor einer Reihe von Jahren hat Weintraud gezeigt, dass ein Diabetiker bei einer Nahrungszufuhr, die pro Körperkilo nicht mehr als 25 Kalorien betrug, eine Zeit lang völlig leistungsfähig blieb und Kolisch hat den allgemeinen Satz aufgestellt, dass Diabetiker mit kleineren Nahrungsmengen auskommen, als sie gemeinhin gefordert werden.

Neuerdings hat Schlesinger in längeren, über Monate und Jahre fortgesetzten Untersuchungsreihen bei Diabetikern Energiewert der Nahrung und Körpergewicht verglichen; die lange Beobachtungsdauer genügte, um zufällige, durch äussere Umstände bedingte Schwankungen des Gewichtes auszugleichen. Namentlich bei heruntergekommenen Diabetikern mit grosser Zuckerausscheidung ergab sich, dass schon eine sehr geringe Kalorienzufuhr genügte, sowohl ihr Nahrungsbedürfnis zu befriedigen als auch sie auf ihrem Bestande zu erhalten. Es scheint also in schweren Fällen von Diabetes ähnlich, wie es gelegentlich bei chronischer Unterernährung

durch F. Müller beschrieben ist, eine abnom niedrige Einstellung des Stoffumsatzes stattzufinden. Aber die Ergebnisse sind noch zu neu und sie müssten erst neben den blossen mit der Wage gewonnenen Ergebnissen durch exakte Stoffwechselversuche bestätigt werden, ehe man den Grundsatz proklamieren dürfte, entgegen unseren bisherigen Prinzipien für schwere Diabetiker eine Nahrung von geringem Energiewert für ausreichend und vorteilhaft zu erachten. Vielleicht beschränkt sich dieser geringere Bedarf auch nur auf gewisse kurze Perioden der Krankheit.

2. Der Stoffwechsel des Diabetikers im Einzelnen.

a) Der Eiweissstoffwechsel.

Von einer Reihe früherer Autoren ist angenommen worden, dass, namentlich im sogenannten schweren Diabetes, eine Vermehrung des Eiweissumsatzes erfolge. Diese Anschauung stützte sich auf die Zahlen, welche die Berechnung der Eiweissausfuhr beim Diabetiker ergab, und die allerdings gegenüber den bei Gesunden gefundenen ausserordentlich hoch erscheinen. Indessen erklärt sich dieser Umstand einfach aus der an Eiweiss ausserordentlich reichen Diät des Diabetikers. Genauere Bilanzversuche zwischen N-Einnahme und N-Ausgabe lehren, dass in den meisten Fällen die quantitative Eiweisszersetzung beim Diabetiker in normalen Bahnen verläuft, vorausgesetzt allerdings, dass nicht eine Unterernährung stattfindet, und der kalorische Wert der Nahrung nicht durch die Zufuhr von Stoffen gemindert ist, die der Diabetiker nicht verbrennt. Ist dies bei einer ungeeigneten Ernährungsweise dennoch der Fall, dann findet entsprechend der verringerten Oxydationsfähigkeit für Kohlehydrate auch eine erhöhte Einschmelzung des Eiweisses statt. Aber dieselbe folgt dann eben nur den allgemeinen Gesetzen der Unterernährung und ist nicht durch ein im Diabetes selbst liegendes spezifisches, eiweissgefährdendes Moment bedingt. Allerdings scheint es vereinzelte Fälle zu geben, in denen namentlich in einem späteren und schweren Stadium auch bei kalorisch ausreichender Nahrungszufuhr eine gewisse Tendenz zum Eiweisszerfall herrscht. Solche Beobachtungen sind von Pautz, Hesse, Rumpf u. a. mitgeteilt.

Auch das Umgekehrte kommt vor, nämlich N-Retentionen,

und zwar solche recht erheblicher Art (Lüthje, Rumpf u. a.) und merkwürdigerweise gerade bei schweren und in ihrem Krankheitsprozesse sehr weit vorgeschrittenen Diabetikern. Lüthje hat zur Erklärung dieser Erscheinung darauf hingewiesen, dass es sich in solchen Fällen meist um Diabetiker handelt, die, namentlich infolge ungeeigneter, nur teilweise zur Verwendung im Organismus kommender Nahrung an Eiweiss verarmt sind. Sie verhalten sich dann ungefähr wie ein Rekonvaleszent, der in seinem Eiweissbestande schwer geschädigt ist, und nun, namentlich bei einer eiweissreichen Nahrung das intensive Bestreben zeigt, Eiweiss anzusetzen.

Wir erwähnten bereits, dass gerade diese Zurückhaltung von Eiweiss, die in einem Missverhältnis zu dem Fortschreiten aller Krankheitssymptome steht und auch bei einer durchaus nicht übermässig eiweissreichen Nahrung eintritt, eine Stütze für die Lehre von dem partiellen Abbau des Eiweissmoleküls und dem Wiederaufbau des kohlehydratfreien stickstoffhaltigen Restes im Organismus bildet.

Unter den Abbauprodukten des Stickstoffs drängt sich beim Diabetiker besonders in den Vordergrund das Ammoniak. Es ist schon beim leichten Diabetiker gegen die Norm vermehrt. Denn die Diät des Diabetikers ist eine an Eiweiss und besonders an Fleisch sehr reiche. Fleischdiät ist aber, wie wir früher gesehen, das Prototyp einer sogenannten „sauren" Nahrung; um die bei ihrem Zerfall entstehende Schwefelsäure und Phosphorsäure zu sättigen, muss der Diabetiker ein Plus von Ammoniak bilden. Je mehr abnorme Säuren im Verlaufe der Krankheit auftreten, um so grösser wird auch die Ammoniakausscheidung; ich selbst beobachtete in schweren Fällen ohne ausgesprochenes Koma, dass bis 22,3 % des Gesamtstickstoffes als Ammoniak im Harn erschienen und ähnliche Zahlen geben auch andere an. Die wichtige Rolle, die das Ammoniak gerade beim Diabetiker spielt, indem es bis zu einem gewissen Grade einen Indikator der abnormen Säurebildung abgibt, wird uns bei Besprechung unserer therapeutischen Aufgaben noch eingehend beschäftigen.

Der Steigerung des Ammoniaks entsprechend sinkt der Harnstoff etwas gegen die Norm ab. Den Stickstoff der sogenannten Extraktivstoffe fanden verschiedene Autoren (Gumlich

u. a.) annähernd normal, jedenfalls nicht erhöht. Neuerdings gibt Jaksch an, eine Vermehrung des Amidosäurestickstoffs gefunden zu haben.

Von sonstigen Abbauprodukten des Eiweisses ist gelegentlich im experimentellen Diabetes sowie bei Coma diabeticum Tyrosin aufgefunden worden (Bergell, Blumenthal, Abderhalden, Mohr). Die Befunde sind deshalb von grosser Bedeutung, weil sie darauf hinweisen, dass möglicherweise beim Diabetes auch noch Störungen im intermediären Eiweissstoffwechsel eine Rolle spielen (Langstein). Bis jetzt wäre es indessen noch verfrüht, auf diese vereinzelten Beobachtungen grosse theoretische Schlussfolgerungen aufzubauen.

b) Der Salzstoffwechsel des Diabetikers ist so gut wie gar nicht erforscht; nur die Kalk- und Magnesiaausscheidung sind Gegenstand genauerer Untersuchungen gewesen (Tenbaum, D. Gerhardt und Schlesinger u. a.). Es zeigte sich, dass die Ausscheidung des Kalkes beim Diabetiker ebenso, wie beim Gesunden, der Ammoniakausfuhr parallel ging und auch ebenso wie diese durch Zufuhr von Alkalien herabzudrücken war. Besonders gross war die Kalkausfuhr durch den Harn, wenn als Zeichen abnormer Säurebildung grössere Mengen von Azeton und von Ammoniak auftraten. Die ganz enormen Kalkmengen, die dabei, wie die erwähnten Versuche zeigen, gelegentlich konstatiert werden (bis fast 1 g pro Tag), können wohl kaum anders als durch Knochenzerfall gedeutet werden. Wahrscheinlich ist die lange Einwirkung organischer Säuren, speziell der β-Oxybuttersäure, imstande eine Kalkarmut des Körpers, speziell also eine Auflösung des Knochenkalkes herbeizuführen. Interessant ist, dass beim schweren Diabetiker, wie auch sonst unter dem Einflusse abnormer Säurebildung, die Ausscheidungswege des Kalkes sich ändern; statt wie in der Norm durch den Darm, findet hier die Hauptmasse den Ausgang durch die Nieren. Mit der Annahme eines Knochenzerfalles stimmt durchaus überein, dass entsprechend der Mehrausscheidung von Kalk auch eine solche der Magnesia statt hat.

c) Die Oxalsäureausscheidung. Beim normalen Menschen bestehen zwischen Kohlehydraten und Oxalsäureausscheidung keinerlei Beziehungen. Andrerseits ist schon seit langem auf die vermehrte „Oxalurie" der Diabetiker hingewiesen worden (Für-

bringer, Senator, Cantani u. a.); häufig sah man Oxalsäuren auftreten, wenn die Zuckerausscheidung verschwand („vikariierende Oxalurie" Naunyn). Von genauen quantitativen Bestimmungen der Oxalsäure im Harn unter Berücksichtigung der Oxalsäurebildner in der Diät liegt aber erst aus der allerjüngsten Zeit Material bei Luzzatto vor; derselbe sah bei den verschiedensten Formen von Diabetes durchaus normale Werte. Das ist theoretisch deshalb interessant, weil die Oxalsäure zu den unvollkommenen Oxydationsprodukten des Zuckers gehört. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die Vermehrung dieses Spaltungsproduktes stets vermisst wird, während ein anderer bei der intermediären Oxydation des Zuckers gebildeter Körper, die Glukuronsäure, häufig im Harn von Diabetikern gefunden wird (P. Meyer) (s. später das Kapitel „Oxalurie").

d) Die Ausscheidung der Azetonkörper beim Diabetes. Dieselbe erreicht beim Diabetes eine Höhe, wie bei keiner andern Affektion. Nimmt schon dadurch die diabetische Azetonurie eine gewisse Sonderstellung ein, so werden wir weiterhin die Frage zu erörtern haben, ob auch qualitativ gewisse Verschiedenheiten gegenüber anderen Azetonurien bestehen, d. h. ob die Azetonurie in dem besonderen Wesen der Krankheit selbst begründet ist oder ob dieselben Ursachen, wie bei andern Formen der Azetonurie, die wir im ersten Teile betrachtet haben, auch hier wirken, nur vielleicht in einem wesentlich verstärkten Masse.

Wir betrachten zunächst die Quellen der Azetonbildung beim Diabetiker, um zu sehen, ob hier vielleicht Abweichungen gegen das sonstige Verhalten zu konstatieren sind.

Was zunächst die Beziehungen zum Eiweissumsatz betrifft, so haben wir schon in dem Kapitel über die Azetonurie auf die Tatsache hingewiesen, dass die grossen Mengen von Azetonkörpern, die bei schwerem Diabetes gelegentlich ausgeschieden werden, rechnerisch sich nicht durch Bildung aus dem umgesetzten Eiweiss erklären lassen (Magnus-Levy). In zahlreichen Arbeiten, neuerdings noch von Lüthje, Hesse, Rumpf, Schwarz, Waldvogel u. a., sind Azetonkörperausscheidung und Stickstoffumsatz beim Diabetiker mit einander verglichen worden; es hat sich durchaus kein Parallelismus der Kurven in dem Sinne, dass dem erhöhten Eiweissumsatz auch eine verstärkte Azetonurie entspräche, nach-

weisen lassen. Azetonurie tritt, wie eine Beobachtung von Weintraud schlagend lehrt, sogar bei vollständigem Stickstoffgleichgewicht ein, wenn also durchaus kein Eiweiss vom Körper abgegeben wird.

Durch Nahrungseiweiss konnten Rosenfeld, Waldvogel, Lüthje wenigstens bei Verabreichung grosser Mengen, keine Vermehrung, eher eine Abnahme der Azetonurie erzielen. Diese Ergebnisse sind wohl so zu deuten, dass die aus dem Eiweiss abgespaltenen Kohlehydratgruppen zum Teil noch zur Verbrennung im Organismus gelangt sind und azetonvermindernd gewirkt haben.

Klarer sind die Beziehungen der diabetischen Azetonurie zum Fett. Wenigstens wird die Tatsache, dass Nahrungsfett die diabetische Azetonurie vermehrt, von sämtlichen Beobachtern der jüngsten Zeit bestätigt (Waldvogel, Schwarz und viele andere), und zwar vermehrte das zugeführte Fett die Azetonkörper in um so höherem Grade, je grösser vorher schon die Ausscheidung derselben war. Auch scheint die Steigerung der Schwere des Falles entsprechend stärker auszufallen.

Nicht alle Fette wirken dabei gleichartig; deutlich war der Anstieg nach Zulage von Butter, Rinderfett, Rahm; dagegen erwies sich das Schweinefett ohne Einfluss (Hagenberg, Grube); in der Hauptsache sind es die in den Fetten vorhandenen niedrigen Fettsäuren, welche die Steigerung der Azetonurie bewirken, während der Ausschlag nach höheren Fettsäuren (Palmitin-, Stearinsäure) weit geringer ausfällt.

Wenn somit der Zerfall des Nahrungsfettes sicherlich eine Quelle der Azetonbildung darstellt, so ist dasselbe auch für das Körperfett anzunehmen. Gerade mit starker Abmagerung zusammen pflegt beim Diabetiker die Ausscheidung der Azetonkörper aufzutreten.

Wir wenden uns nunmehr zu den Kohlehydraten. Wir sahen früher, dass der Mangel der Kohlehydrate das auslösende Moment für jede Azetonurie ist, bzw. dass dadurch bei jedem Menschen Azetonurie erzeugt werden kann. Der Diabetiker liefert uns die Probe auf das Exempel; allerdings besteht bei ihm kein direkter Parallelismus zwischen Glykosurie und Azetonurie in dem Sinne, dass die Grösse der Azetonausscheidung etwa dem Mangel der

Zuckerverwertung entspricht; es können sogar, wie in einem Falle Weintraud's permanent im zuckerfreien Urin Azetonkörper ausgeschieden werden. Wie bei den andern Formen der Azetonurie bringen auch beim Diabetiker Kohlehydrate die Azetonurie wieder zum Rückgange, zum Verschwinden allerdings nur, wenn ein erheblicher Teil derselben noch ausgenutzt werden kann. Ist dies nicht mehr der Fall, so ist auch von Kohlehydratzufuhr kein Einfluss auf die Azetonurie zu erwarten. Die mangelhafte Zerstörung des Zuckers bzw. der augenblickliche Grad der Herabsetzung derselben erklärt es, warum in manchen Fällen die Kohlehydratdarreichung die Azetonurie nicht verringert, in andern sogar umgekehrt unter Kohlehydratkarenz die Ausscheidung der Azetonkörper zurückgeht. Man kann, ohne den Tatsachen Zwang anzutun oder zu unbewiesenen Hypothesen greifen zu müssen, als die einfachste Erklärung für diesen anscheinend der Theorie widersprechenden Befund annehmen, dass sich durch den Ausschluss der Kohlehydrate aus der Nahrung die Toleranz für dieselben zeitweise bessert und dass damit de facto die Menge der vom Organismus verwendeten Kohlehydrate eine grössere wird und die Azetonkörper vermindert.

Die Menge der Azetonkörper erreicht, wie schon erwähnt, im Diabetes ausserordentlich hohe Grade. Allein im Harn sind bis zu 19 g Azeton pro die beobachtet worden; auch die in der Atemluft konstatierten Mengen sind mitunter recht beträchtlich (3,6 g in einem Falle bei Schwarz).

Was die β-Oxybuttersäure betrifft, so sind von Naunyn und Magnus-Levy Ausscheidungen von 100—150 g der Säure in einem Tage beobachtet worden.

Ueber die Beziehungen der 3 sogenannten Azetonkörper (β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton) zu einander im Diabetes sind die Angaben nicht ganz einheitlich. Nach Naunyn kann man, wo der eine der Körper vorhanden ist, auch auf die Anwesenheit des andern rechnen, und es besteht auch in der Menge der Ausscheidung ein gewisser Parallelismus zwischen ihnen. Andererseits vermisst man doch häufig, wenigstens mit den gebräuchlichen Reaktionen, die Azetessigsäure, während Azeton nachzuweisen ist. Es scheint, als ob in den leichtesten Fällen nur das Azeton vorkommt, während die Azetessigsäure schon das Zeichen

einer tiefer greifenden Stoffwechselstörung ist. In den schweren Fällen ist meist die β-Oxybuttersäure mit einem prozentualiter sehr hohen Anteil an der Gesamtheit der Azetonkörper beteiligt; die Menge des ausgeschiedenen Azetons geht damit durchaus nicht parallel, häufig sogar entspricht den hohen β-Oxybuttersäurewerten nur eine geringe Azetonausscheidung. Allerdings mag manchmal dieses antagonistische Verhalten nur scheinbar sein, weil das Azeton der Atemluft nicht immer mitbestimmt worden ist.

Die Beziehungen des durch den Harn ausgeschiedenen Azetons zu dem in der Atemluft exhalierten sind keine einheitlichen. Nach den Untersuchungen von Schwarz soll beim leichten Diabetes ca. 70 % den Organismus durch die Lungen verlassen, beim schweren Diabetes dagegen nur etwa halb soviel und hier die Hauptmenge des gebildeten Azetons den Weg durch die Nieren nehmen. Es scheint das nach den Untersuchungen von Waldvogel mit der bessern oder schlechtern Ausnutzung der Kohlehydrate zusammenzuhängen: Auch wo die Kohlehydrate die Menge des Gesamtazetons nicht herabdrücken, können sie doch eine andere Verteilung bewirken, indem sie die Quantität des Azetons der Atemluft auf Kosten des Harnazetons steigern. Indessen fand Schwarz selbst auch ein gegenteiliges Verhalten.

Wir sahen, dass die Quellen der Azetonbildung beim Diabetiker keine andern sind, als sonst, wenn sie vielleicht auch etwas reichlicher fliessen. Zu erörtern bleibt nunmehr, ob eine spezifische Oxydationsstörung, die der Krankheit als solcher eigentümlich ist, die Bildung der Azetonkörper begünstigt. Für diejenigen Autoren, welche als die Muttersubstanz nur die Fette auffassen, würde danach die Frage so zu formulieren sein, ob im Diabetes unter gewissen Umständen ebenso wie das Zersetzungsvermögen der Kohlehydrate auch das der Fette Schaden gelitten hat.

Andererseits könnte es der Mangel des Kohlehydratumsatzes sein, der an und für sich schon genügt, um sowohl die Bildung der Azetonkörper zu erhöhen, als auch ihre Verbrennung im Organismus hintanzuhalten. Was den ersten Punkt betrifft, so haben wir ihn schon bei Betrachtung der Azetonurie (s. S. 72) erörtert: Bei dauernder Kohlehydratinanition, unter deren Einfluss der Dia-

13*

betiker in grösserem oder geringerem Masse steht, muss nach den allgemeinen Gesetzen des Stoffwechsels in erhöhtem Masse Eiweiss und Fett in die Zersetzung hineingezogen werden.

Schädigt aber der Verlust des zuckerzersetzenden Vermögens des Organismus allein schon die Oxydationsfähigkeit der Azetonkörper und wodurch? Das Tatsachenmaterial, das zur Beantwortuug dieser Frage dient, ist bis jetzt nicht gross; es stützt sich auf den Ausfall von Versuchen, in denen bei leichten und bei schweren Diabetikern, sowie auch bei experimentell erzeugtem Diabetes β-Oxybuttersäure per os gegeben und bezüglich seiner Verbrennungsfähigkeit näher verfolgt wurde. In manchen Fällen blieb danach eine Vermehrung der Azetonkörper aus; es wurde also die eingeführte Oxybuttersäure zu Kohlensäure verbrannt. Indessen liegen auch entgegengesetzte Angaben vor. So konnte Minkowski und Schwarz am Hunde nach Pankreasexstirpation eine deutliche Vermehrung der Azetonkörper durch Eingabe von β-oxybuttersaurem Natron und auch von Azetessigsäure feststellen. Besonders beweisend erscheint ein Versuch von Schwarz, in welchem vor dem experimentellen Diabetes die eingeführte Azetessigsäure verbrannt wurde, nach demselben ein Teil unverbrannt den Körper verliess.

Auch sollen zwischen leichten und schweren Diabetikern Unterschiede in der Oxydationsfähigkeit vorzuliegen (Waldvogel); indessen lässt sich ein abschliessendes Urteil bis jetzt noch nicht gewinnen.

Dass an dieser Oxydationsstörung der Kohlehydratmangel Schuld hat, oder dass man wenigstens nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse nicht nötig hat, nach anderen Hypothesen zu suchen, dafür sprechen Versuche von Geelmuyden, in denen auch bei der Phloridzinglykosurie die mangelhafte Verbrennung eingeführter Azetonkörper in die Erscheinung trat. Das Gemeinsame zwischen Phloridzinglykosurie und Diabetes ist nur die Entziehung von Kohlehydraten aus dem Umsatz; eine Störung in der Oxydation der Kohlehydrate findet bei der Zuckerausscheidung nach Phloridzin nicht statt. Wenn trotzdem die mangelhafte Verbrennung der Azetonkörper beiden Zuständen in gleicher Weise eigen ist, so kann dafür eben nur der Mangel an

Kohlehydraten überhaupt, aber nicht die spezifische Störung in dem Abbau derselben oder eine Stoffwechselstörung als solche in Frage kommen.

IV. Das Coma diabeticum.

Dieser von Kussmaul zuerst beschriebene eigenartige Symptomenkomplex, der verhältnismässig häufig das Endstadium schwerer Diabetesfälle bildet und wegen des Vorherrschens der Dyspnoe in dem Krankheitsbilde am richtigsten als Coma dyspnoicum bezeichnet wird, ist durch eine Reihe von Stoffwechselstörungen ausgezeichnet, um deren Erforschung sich besonders Naunyn und seine Schüler verdient gemacht haben.

Die heut am meisten anerkannte Theorie, dass das Coma eine Säurevergiftung des Organismus darstellt, geht auf eine Angabe Hallervoordens zurück, der bei schweren Diabetikern ganz exzessive Steigerungen des Ammoniakgehaltes im Urin fand. Die Ursache erkannte er in einer abnormen Säurebildung; aber es handelte sich nicht, wie er meinte, um eine anorganische, sondern wie Stadelmann nachwies, um eine organische Säure. War auch das von ihm im Harn als vermehrt beschriebene und isolierte Produkt, die Krotonsäure, nicht präformiert vorhanden, sondern erst das Zersetzungsprodukt der später von Minkowski und Külz gleichzeitig aufgefundenen β-Oxybuttersäure, so gebührt Stadelmann doch das Verdienst, zuerst auf die Beziehungen der Säurebildung zum Coma aufmerksam gemacht zu haben und zwar ganz besonders auch wegen der Aehnlichkeit, die das klinische Bild des Coma's mit der experimentellen Säurevergiftung am Kaninchen zeigt.

Es wird sich nun fragen: Welche Beweise haben wir für eine vermehrte Säurebildung im Coma, vor allem für eine in solch grossem Umfange, dass man an eine „Säurevergiftung“ denken kann?

Zunächst haben wir in dem Absinken der Blutalkaleszenz ein Zeichen dafür, dass organische Säuren die Blutalkalien gebunden haben. Die Alkaleszenzverminderung ist sowohl durch Kohlensäurebestimmungen im Blute (Minkowski, Kraus), als auch durch die direkte Titration nach Löwy nachgewiesen (Magnus-

Levy). Magnus-Levy fand ein Absinken im Coma bis auf ca. 120, während die normale Alkaleszenz etwa bei 320 liegt.

Um das Bild einer zum Tode führenden Säurevergiftung zu konstruieren, hat aber bis vor kurzem noch der Nachweis wirklich grosser Mengen der als Ursache angeschuldigten β-Oxybuttersäure bei comatösen Diabetikern gefehlt. Dieser Nachweis ist nun von Magnus-Levy erbracht worden, und zwar fand sich die Säure konstant sowohl im Urine, als vor allem in grosser Menge in den Geweben. Letzteres ist bei den tödlichen Fällen sogar das gewöhnliche, indem infolge mangelhafter Neutralisation und Sinken der Diurese kurz vor dem Tode die Ausscheidung der Säure sistiert. Die in den Organen aufgestapelten Mengen sind durchaus nicht unerheblich (100—200 g) und sie genügen vollständig, wenigstens wenn man die Erfahrungen des Tierexperimentes heranzieht, eine „Säurevergiftung" hervorzubringen.

Die vermehrte Ausfuhr der Säure durch den Harn vollzieht sich nur unter geeigneten Bedingungen, bei genügender Neutralisation; sie tritt daher hauptsächlich in den seltenen Fällen zu Tage, in denen es gelingt, durch grosse Alkaligaben die Patienten über das Coma hinwegzubringen. Das eigentlich Deletäre sind nicht die ausgeschiedenen, sondern die retinierten Mengen der Säure, die sich im Coma infolge vermehrter Bildung und verminderter Oxydation anhäufen. Auf die praktisch wichtigen Konsequenzen, die sich aus dieser Theorie des Coma's ergeben, kommen wir noch an anderer Stelle zurück.

Neben der β-Oxybuttersäure scheinen andere organischen Säuren, von der, wie wir früher gesehen haben, der β-Oxybuttersäure entstammenden Azetessigsäure abgesehen, eine quantitativ irgendwie bedeutende Rolle nicht zu spielen. Milchsäure ist einige Mal gefunden worden; indessen sind die Resultate nicht ganz einwandsfrei. Auch das Vorkommen flüchtiger Fettsäuren ist beschrieben (von Jaksch, Rumpf u. a.); jedoch sind die Tagesmengen viel zu gering, als dass sie bei der Säurevergiftung in Betracht kommen könnten.

Jedenfalls erscheint die Theorie der „Azidosis", welche in dem Coma also eine Säureintoxikation und zwar durch β-Oxybuttersäure sieht, namentlich durch die Befunde von Magnus-Levy derart gestützt, dass wir einer Betrachtung der anderweitig aufge-

stellten Hypothesen entraten können. Aus welchen Gründen allerdings diese abnorme Säureproduktion im Coma auftritt bzw. warum auf einmal die Möglichkeit aufhört, die gebildete Säure unschädlich zu machen bzw. zu oxydieren, darüber wissen wir nichts. Auch die früher mitgeteilten neuen Untersuchungen über die Muttersubstanz der β-Oxybuttersäure, die wir vor allem jetzt im Fett zu erblicken haben, haben uns einen Aufschluss nicht gewährt.

Beiläufig sei erwähnt, dass neuerdings Sternberg in der β-Amidobuttersäure, also einem Derivat des Eiweisses, die unmittelbare Vorstufe der β-Oxybuttersäure und das eigentliche das Coma erzeugende Gift erblickt. Er stützt sich namentlich auf Tierversuche, in denen mit dieser Säure ein dem Coma ähnlicher Zustand hervorgerufen sein soll. Indessen zeigt einmal das experimentell erzeugte Coma doch ein von dem diabetischen wesentlich abweichendes Verhalten; vor allem sind aber, wie Magnus-Levy nachwies, die im Coma gefundenen Mengen von β-Oxybuttersäure viel zu gross, als dass sie der Amidobuttersäure ihren Ursprung verdanken könnten.

Wir betrachten nunmehr einzelne Veränderungen des Stoffwechsels, soweit sie im Coma studiert sind. Es ist selbstverständlich, dass bei der seltenen Möglichkeit, auch nur einige Tage einwandsfreie Untersuchungen an comatösen Kranken anzustellen, unsere Kenntnisse darüber noch sehr unzulänglich sind.

Eine Vermehrung der Eiweisszersetzung wird von manchen Autoren angegeben (Münzer und Strasser, Klemperer), zum Teil auch diesen supponierten Eiweisszerfallsprodukten eine toxische Wirkung zugeschrieben.

Sie ist indessen nicht konstant. Wenigstens vermisste sie Magnus-Levy in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle und auch eine Retention stickstoffhaltiger Produkte im Körper infolge mangelhafter Sekretion der Nieren kurz vor dem tödlichen Ende ist kaum anzunehmen. Sonst müsste in Fällen mit glücklichem Ausgang das Wiedereinsetzen der Harnflut mit einer vermehrten Ausschwemmung des Stickstoffes einhergehen, was nicht zutrifft. Ein kausaler Zusammenhang zwischen eventuellem Mehrzerfall eiweisshaltigen Materiales und dem Coma darf wohl abgelehnt werden.

Ammoniak. Entsprechend der abnorm grossen Säurebildung

sind auch die Ammoniakmengen, die im Urin erscheinen, recht gross; sie erreichen 25 % des Gesamtstickstoffes. Die absolute Zahl geht nur selten über 7—8 g pro Tag hinaus; dies scheint ungefähr das Maximum zu sein, das der Körper in Form von Ammoniak als Stickstoff ausscheiden kann.

Chlor: In einem Falle, der später in Heilung überging, ist von Magnus-Levy während des Coma's das fast vollständige Verschwinden des Chlors aus dem Urin beschrieben; in einem zweiten Falle zeigt sich indessen eine der Nahrungseinfuhr ungefähr entsprechende Ausfuhr von Chlor durch die Nieren. Wo die Chlorausscheidung abnorm gering ist, handelt es sich wahrscheinlich um eine vermehrte Entleerung durch den Darm.

Die Ausscheidung von Natron ist im Coma naturgemäss beeinflusst durch die therapeutischen Zwecken dienende Natrondarreichung. Eine Alkaliverarmung des Organismus ist aus den wenigen bis jetzt ermittelten sicheren Zahlen nicht zu schliessen. Die Kaliausscheidung im Harn nimmt während des Comas unter dem Einflusse der Natronmedikation gewöhnlich zu (Stadelmann, Magnus-Levy).

Ob im Coma unter dem Einflusse der verstärkten Azidosis eine noch erheblichere Kalkentziehung stattfindet, als sie, wie erwähnt, ausserhalb des Comas Gerhardt und Schlesinger beschrieben haben, ist noch nicht untersucht, wie überhaupt die Kenntnis des Salzstoffwechsels im Coma bis jetzt so lückenhaft ist, dass wir uns mit diesen Andeutungen begnügen können.

Die Resorption schien in den wenigen bisher möglich gewesenen Untersuchungen während des Comas nicht wesentlich herabgesetzt zu sein; sie war (Magnus-Levy) für den Stickstoff völlig normal; auch für das Fett ausreichend; und selbst die enormen zu therapeutischen Zwecken verabfolgten Natronmengen wurden, wo keine Durchfälle bestanden, resorbiert.

V. Die Aufgaben der Therapie beim Diabetes.

Wenn wir im folgenden die therapeutischen Aufgaben kurz skizzieren, die durch die Anomalien des Stoffwechsels im Diabetes bedingt werden, so wäre dabei an die Spitze der Satz zu stellen, dass der Angelpunkt, um den sich der Stoffhaushalt des Zucker-

kranken dreht und an dem eine rationelle Behandlung demnach einzusetzen hat, der Ausfall der Kohlehydratzersetzung ist. Von dieser Abweichung gegen die Norm sind alle übrigen Symptome zu erklären, von ihr hängt auch die zweite auffallende Erscheinung im Stoffwechsel ab, gegen die unsere Therapie gerichtet sein muss, die abnorme Säurebildung, die Azidosis.

Was nun zunächst unsere Hauptaufgabe betrifft, die mangelhafte Verarbeitung der Kohlehydrate im Stoffwechsel zu beinflussen, so ist dieselbe nach zwei Richtungen hin zu lösen: Einmal gewissermassen mehr prophylaktisch oder richtiger symptomatisch: Es handelt sich darum, den Organismus vor den schädlichen Folgen zu bewahren, die ihm aus einer dauernden ungenügenden Verwertung der mit der Nahrung zugeführten oder im Körper selbst abgespaltenen Kohlehydrate erwachsen. Und das andere Mal eine kausale: Es ist wenigstens der Versuch zu machen, direkt auf eine Hebung der zuckerstörenden Kräfte im Körper hinzuarbeiten und auf diese Weise dem Kranken die Funktion zu ersetzen oder wiederzugeben, die ihm verloren ging. Wir werden sehen, dass die Trennung dieser beiden therapeutischen Aufgaben eigentlich eine mehr theoretische ist, dass sie sich in der Praxis insofern nicht ganz strikt durchführen lässt, als auch schon die rein symptomatische Behandlung einen gewissen kausalen Effekt hat.

Welche Schädlichkeiten, so müssen wir nun fragen, hat denn aber die ungenügende Verwertung der Kohlehydrate für den Organismus? Dieselben sind zweierlei Art. Einmal erscheint, wenn ein kalorisch so wertvolles Nahrungsmittel, wie die Kohlehydrate, an dem Stoffumsatz nicht teilnimmt, die Gefahr nahe, dass die an der Verbrennung wirklich beteiligten Bestandteile der Nahrung unzureichend sind, um den Körperbestand aufrecht zu erhalten. Es kommt zum Zerfall von Eiweiss und von Fett mit seinen für den Gesamtstoffwechsel bereits geschilderten schädlichen Folgen. Aber auch, wenn die Zuckerausscheidung eine so geringe ist, dass der Verlust an Brennmaterial gar nicht, weder absolut noch relativ, in Betracht kommt, sind damit eine Reihe von so grossen Gefahren verbunden, dass die Unterdrückung der Glykosurie gerechtfertigt erscheint. Denn die Ursache der Glykosurie ist die Hyperglykämie, die Ueberladung des Blutes und, wie wir weiter annehmen dürfen, auch der Gewebe mit Zucker. Diese Hyper-

glykämie wirkt aber nach den verschiedensten Richtungen nachteilig, auf das subjektive Befinden des Kranken sowohl, als auch objektiv. Es ist kaum ein Organsystem, das durch die Zufuhr eines in seinem Zuckergehalt erhöhten Blutes nicht ungünstig beeinflusst zu werden scheint — der exakte Beweis dafür lässt sich allerdings nicht erbringen, ob es nur die Zuckerüberladung der Säfte ist und ob nicht daneben andere dem schlechten Ernährungszustand der Kranken entspringende Momente eine Rolle spielen, oder vielleicht besondere im intermediären Stoffwechsel gebildete abnorme Produkte der Kohlehydratverbrennung, toxische Zwischenprodukte, die wir noch nicht näher kennen. Theoretische Spekulationen können hier nicht entscheiden, sondern nur die klinische Erfahrung. Und diese lehrt eindringlich, dass mit dem Verschwinden der Glykosurie, also auch der Hyperglykämie, so häufig wenigstens eine Reihe der komplizierenden Symptome zurückgehn, dass wir wohl Naunyn zustimmen müssen, wenn er dieselben in eine direkte Beziehung zur Hyperglykämie bringt (es sind namentlich Neuralgien, neuralgische Schmerzen, Angina cordis, Asthma, Hautjucken, Ekzema, Impotenz, gangräneszierende Entzündungen, Skorbut, Furunkel, Karbunkel, Cataracta, Retinitis, krankhafter Hunger und Durstgefühl).

Fraglicher ist schon, ob die grosse Neigung von Diabetikern, an verschiedenen Infektionsprozessen zu erkranken, nur, wie mehrere Autoren wollen, dem Umstande ihre Entstehung verdankt, dass die zuckerhaltigen Gewebe und Säfte den Bakterien einen geeigneten Nährboden gewähren und ihre Vermehrung begünstigen. Die geringe Widerstandskraft namentlich in ihrer Ernährung herabgekommener, abgemagerter Kranker würden an und für sich schon ausreichen, diese Neigung zu erklären, ohne dass man die Uebertragung von Reagenzglasversuchen, wo ja in der Tat der Zucker ein ausgezeichnetes Nährmaterial für Bakterien abgibt, auf den Organismus notwendig hätte. Indessen gibt doch der Umstand zu denken, dass gerade Bakterien, die wie der Tuberkelbazillus, am besten auf künstlichen zuckerhaltigen Nährböden fortkommen, auch eine unleugbare Affinität zum diabetischen Organismus zeigen, während andere, die wie der Pneumococcus durch den Zusatz von Zucker keine Verbesserung ihres Wachstums erfahren, auch in den Geweben des Zuckerkranken sich verhältnismässig selten ansiedeln.

Die Frage ist der experimentellen Lösung zugänglich, bis jetzt indessen in eindeutigem Sinne noch nicht beantwortet. Jedenfalls sind die angeführten Gefahren, die den Diabetiker bedrohen, zahlreich genug, um nach Möglichkeit eine Beseitigung der Glykosurie anstreben zu lassen.

Wir sagen nach Möglichkeit, denn diese therapeutischen Bestrebungen haben ihre Grenze. Einmal ist dieselbe dadurch gegeben, dass zwar rein theoretisch eine Ernährung ohne Kohlehydrate möglich ist, wenn nach ihren Wärmeäquivalenten für dieselben Fette eintreten. Praktisch ist dieselbe aber auf die Dauer undurchführbar. Die Erfahrung lehrt, dass, so ausgezeichnet der vorübergehende völlige Ausschluss der Kohlehydrate vertragen wird und wirken kann, mit um so schwereren Störungen der Organismus reagiert, wenn die Abstinenz in dieser Hinsicht übertrieben wird. Es wäre natürlich nur sinnlose Therapie, um jeden Preis die Glykosurie zu unterdrücken und dafür viel gefährlichere Zustände für den Kranken einzutauschen.

Dazu kommt, dass eine völlige Verbannung der Kohlehydrate aus der Nahrung auch zwecklos ist, wenn es dadurch doch nicht gelingt, den Zucker zum Verschwinden zu bringen. Das trifft zu für alle Fälle von sogenanntem schweren Diabetes: In diesen wird ja der Zucker nicht nur aus den Kohlehydraten der Nahrung, sondern auch aus dem Eiweiss derselben, schliesslich selbst aus dem Eiweissbestande des Körpers gebildet. Das Verbot der Kohlehydrate würde hier die Quelle der Zuckerbildung doch nicht versiegen lassen; es würde aber die Gefahren, denen der schwere Diabetiker an und für sich schon ausgesetzt ist, die des Zerfall von Eiweiss und Fett und im Zusammenhange damit der abnormen Säurebildung, der Azidosis, noch mehr anschwellen lassen.

Um nun die Glykosurie wirksam zu bekämpfen, ist es nötig, in jedem einzelnen Falle von Diabetes sich Kenntnis über folgende Dinge zu verschaffen:

1. Ueber die Art des Falles, ob er der leichten oder der schweren bzw. der sogenannten Uebergangsform angehört.

2. Ueber die Grösse der Toleranz für Kohlehydrate, falls es sich um die leichte Form handelt.

3. Ueber die pro Tag ausgeschiedene Zuckermenge.

1. Die Bestimmung der Form des Diabetes ist verhältnis-

mässig einfach durchzuführen. Beantwortet der Diabetiker die Entziehung der Kohlehydrate prompt mit völligem Verschwinden der Glykosurie, so entstammte der Zucker nur den Amylazeen der Nahrung; der Fall gehört also der leichten Kategorie an. Tritt eine deutliche Reaktion zwar ein, aber erst nach mehrtägiger Karenz, dann handelt es sich um eine sog. Uebergangsform, die unter Umständen, namentlich bei unzweckmässiger Behandlung, rasch in die schwere Form übergehen kann. Und bringt endlich auch die etwa eine Woche lang fortgesetzte Eiweiss-Fettdiät kein völliges Versiegen der Glykosurie zustande, hält sich dieselbe auch dann noch auf einer mehr oder weniger beträchtlichen Höhe, so haben wir die Zuckerbildung aus den Albuminaten der Nahrung bzw. auch aus denen des Körperbestandes konstatiert und damit den Diabetes schwerer und schwerster Form. Diese rein schematische Einteilung, die naturgemäss nicht alle in der Praxis möglichen und auch vorkommenden Varietäten erschöpft — es kann nicht genügend betont werden, dass fast jeder einzelne Diabetesfall individuelle Abweichungen von den allgemeinen Regeln zeigt und darum auch seiner Eigenart entsprechend behandelt werden muss — gewährt gleichwohl für Prognose und Therapie recht wertvolle Anhaltspunkte.

2. Ist somit die Provenienz des Zuckers aus den verschiedenen Bestandteilen der Nahrung festgestellt, so hat die Ermittelung der Toleranz zu folgen, d. h. die Feststellung desjenigen Grenzwertes von Kohlehydraten, die der Patient gerade noch verwerten kann. Wir erwähnten bereits, dass vollständige Aufhebung der Kohlehydratassimilation selten ist, dass wenigstens geringe Mengen gewöhnlich noch vom Organismus verbrannt werden können. Je schwerer, wie wir sehen, eine reine Eiweiss-Fettdiät durchzuführen ist, um so angenehmer ist es für den Kranken, wenn innerhalb der durch den Toleranzversuch ermittelten Grenzen ohne Schaden für ihn eine Kohlehydratzulage gestattet werden kann. Dabei ist allerdings zu beachten, dass, wie die klinische Erfahrung lehrt, die Toleranz für verschiedene Kohlehydrate und auch zu verschiedenen Zeiten eine verschiedene ist, dass also derartige Toleranzversuche öfter wiederholt werden müssen. Und ferner, dass es sich empfiehlt mit dem erlaubten Kohlehydratquantum immer etwas unterhalb der aufgefundenen Grenze zu bleiben und es niemals auf einmal nehmen

zu lassen, sondern es in kleinen Portionen auf den ganzen Tag zu verteilen, weil so naturgemäss die Assimilation eine leichtere ist, als bei einer plötzlichen Ueberschwemmung des Organismus.

3. In allen den Fällen, wo aus irgend welchen Gründen eine erfolgreiche Bekämpfung der Glykosurie nicht möglich oder nicht angebracht ist, und wo über die Toleranzgrösse des Organismus hinaus mit der Nahrung gegangen werden muss, ist die Bestimmung der dem Organismus verloren gehenden Zuckermengen unbedingt notwendig. Erst ihre Berücksichtigung erlaubt, gewisse mit diesem Verlust für den Organismus verknüpfte Schädigungen durch eine geeignete Ernährung zu kompensieren und zu paralysieren.

Die Bekämpfung der Glykosurie würde sich nun in leichten und in schweren Fällen verschieden gestalten.

a) In leichten Fällen ist, wenigstens eine Zeitlang, die unbedingte Entziehung der Kohlehydrate bis nahe an die Toleranzgrenze heran nicht nur gestattet, sondern sogar geboten. Sie legt, wo auch nur ein geringes Quantum Amylazeen vertragen wird, im grossen und ganzen dem Kranken keine Unannehmlichkeiten auf; der notwendige Energiewert der Nahrung ist ohne grosse Schwierigkeiten zu decken. Andererseits hat sie bedeutende Vorteile: Man sieht unter ihr die meisten durch die Hyperglykämie hervorgebrachten Beschwerden wie mit einem Schlage verschwinden; vor allem aber bessert sich, wenn eine Zeitlang strenge Eiweiss-Fettdiät innegehalten ist, gar nicht selten auch objektiv die Toleranz für Kohlehydrate. Denn eine derartige „Schonungsdiät“, die dem Körper eine Funktion abnimmt, der er nicht gewachsen war, vermag, über einen längeren Zeitraum fortgeführt, bis zu einem gewissen Grade sogar eine Wiederherstellung dieser Funktion zu bewirken, allerdings keine absolute — wenigstens ist dies ungeheuer selten — aber doch eine relative. Dagegen sieht man unter einer Diät, die dem Mangel dieser Funktion nicht Rechnung trägt, die etwa bewusst statt des Prinzipes der „Schonung“, das der „Uebung“ — nach der Einteilung von A. Hofmann — einführen und durch die steigende Zufuhr von Kohlehydraten den Körper an die Assimilation derselben gewöhnen wollte, nicht nur eine Verschlimmerung der von der Hyperglykämie abhängigen Erscheinungen, sondern vor allem auch eine Verschlechterung in der Verbrennungsfähigkeit der Kohlehydrate; das Vermögen dieselben zu zersetzen, nimmt

immer mehr ab und nicht selten geht der Diabetes schliesslich in die schwerere Form über.

Darum sollte, gerade umgekehrt, wie es meist geschieht, in den Fällen leichtester Zuckerausscheidung die Eiweiss-Fettdiät am strengsten durchgeführt werden, weil auf diese Weise eine wirklich kausale Behandlung geleistet wird, und nur bei absolutem Widerwillen der Kranken gegen diese Kost, bei eintretenden Magen- und Darmstörungen, die zu Abmagerung und Entkräftung führen, durch Gewährung von Kohlehydraten das kleinere Uebel der Glykosurie gegenüber dem grösseren, dem Stoffverlust des Organismus, in den Kauf genommen werden.

b) Schwieriger liegen die Dinge bei den sog. mittelschweren und schweren Fällen von Diabetes. Hier wäre eine weitgehende Entziehung der Kohlehydrate nach dem oben Auseinandergesetzten unnütz, da sie ja die Zuckerbildung nicht verhüten würde; sie wäre ausserdem aber auch schädlich, da mit Fett und Eiweiss, von dem ein Teil noch durch Zuckerabspaltung entwertet würde, allein sich der Stoffbestand des Organismus nicht aufrecht erhalten liesse und der Kranke den schweren Gefahren der Unterernährung preisgegeben würde. Soll dieselbe aber vermieden werden, dann muss die Diät vor allem diejenigen Energiemengen in Berücksichtigung ziehen, die mit dem ausgeschiedenen Zucker dem Körper verloren gehen und sie zu ersetzen bestrebt sein. Ein Beispiel möge das verständlich machen: Ein normaler Mensch von etwa 60 kg Körpergewicht würde mit einer Diät in Stoffwechselgleichgewicht bleiben, die etwa $60 \times 35 = 2100$ Kalorien enthält. Ein gleich schwerer Diabetiker, der täglich 3 Liter Harn mit 3 % Zucker entleerte, würde 90 g Zucker im Urin verlieren.

Diese Zuckermenge repräsentiert $90 . 4,1 =$ ca. 360 Kalorien, welche im Organismus nicht benutzt werden. In Wirklichkeit würde also die Nahrung des Diabetikers nicht 2100, sondern $2100 - 360$ Kalorien betragen, und in kurzer Zeit zu einer Unterbilanz in seinem Stoffwechsel führen, während erst bei einer Ernährung, die $2100 + 360$ Kalorien enthält, der Diabetiker sich in den gleichen Verhältnissen befände, wie der Gesunde. Daraus folgt die praktische Regel, dass die Diät des Diabetikers ein solches Plus von Kalorien enthalten muss, dass der Zuckerverlust dadurch gedeckt wird, und wir werden gut tun, vorläufig noch an diesem

Grundsatz festzuhalten, wenngleich wir vorher über vereinzelte Beobachtungen berichtet haben, die lehren, dass unter Umständen auch bei einer viel geringeren Kalorienzufuhr Diabetiker ihren Stoffbestand wahren und sich wohl befinden.

Für kurze Zeit kann auch bei den schweren Diabetesfällen eine absolute Kohlehydratentziehung oder wenigstens eine strengere Diät Platz greifen, und man sieht in der Tat davon günstige Einwirkungen.

Wenn die hier nur in ihren Grundsätzen geschilderte diätetische Behandlung der Glykosurie in der Hauptsache den Organismus nur vor den schädlichen Folgen der Kohlehydratüberschwemmung bewahrt, eine direkte Therapie, die das Uebel an seiner Wurzel bekämpft, d. h. die gesunkene zuckerzerstörende Energie der Zellen wieder hebt oder völlig herstellt, dagegen nur zum Teil damit erzielt wird, so ist naturgemäss mit der tieferen Einsicht in das Wesen der Krankheit auch das Bestreben gewachsen, direkt den Krankheitsprozess zu beeinflussen. Leider sind unsere Erfolge in dieser Beziehung noch sehr prekär.

a) Am nächsten liegt es, nachdem die Gegenwart eines zuckerzerstörenden Fermentes in den verschiedensten Organen festgestellt worden ist, dieses Diabetikern zu applizieren. Seine Reindarstellung ist bis jetzt nicht geglückt, wenn sie auch nach den Untersuchungen Cohnheims (s. o.) näher gerückt erscheint.

b) In Ermangelung davon hat man in der roheren Weise der Organtherapie ganze Organe verfüttert, an erster Stelle das Pankreas, daneben aber noch die Extrakte und Presssäfte anderer Organe. Da die Erfolge den theoretischen Erwartungen nicht im entferntesten entsprochen haben, erübrigt sich ein weiteres Eingehen. Vielleicht führt, nachdem nunmehr die kombinierte zuckerzerstörende Wirkung von Pankreas und Muskeln, bzw. Pankreas und Leber nachgewiesen worden ist, ein auf dieser Erkenntnis basierendes Verfahren eher zum Ziel.

c) Von Medikamenten, die gegen die Glykosurie in grosser Menge empfohlen worden sind, ist zwar, wenigstens bei manchen, wie Opium, Antipyrin, Brom etc. eine temporäre Verminderung der Zuckerausscheidung sicher. Indessen tritt diese Wirkung durchaus nicht bei allen Fällen gleichzeitig ein und vor allem scheint sie nach den bisherigen experimentellen Untersuchungen,

nicht auf einer Hebung der zuckerzerstörenden Eigenschaften, sondern auf einer Einschränkung der Zuckerbildung namentlich in der Leber zu beruhen. Wenn auch bei schweren Fällen, besonders wo es darauf ankommt, die Zuckermengen mehr herunterzubringen, als es bei blossen Diätbeschränkung möglich ist, gelegentlich sich ihre Anwendung nützlich erweisen kann, so ist doch ein längerer Gebrauch schon deswegen kontraindiziert, weil es sich meist um durchaus nicht indifferente Mittel, in grösseren Mengen sogar um Protoplasmagifte handelt. Worauf sich der Einfluss der vielfach mit Erfolg angewendeten alkalischen Brunnenkuren gründet, ist aus den darüber angestellten Experimenten bis jetzt nicht mit Sicherheit zu ersehen.

4. Ein nicht unwichtiges Mittel, die Zuckerausscheidung herabzudrücken, haben wir in der Muskeltätigkeit. Unter gesteigerter Muskelarbeit, bei der der Kohlehydratverbrauch wächst, sieht man den Zuckergehalt des Harnes wesentlich zurückgehen, nicht selten sogar auch die Toleranz für Kohlehydrate zunehmen. Mangelnde Muskeltätigkeit scheint andererseits, wie sie zu Fettansatz führt auch durch verringerten Verbrauch von Zucker den Uebertritt desselben in den Harn zu begünstigen und das Bindeglied zwischen Fettleibigkeit und den leichten Graden von Glykosurie, die dabei vorkommen, abzugeben.

Muskelarbeit ist also imstande, eine gewisse Menge Zucker, die sonst ausgeschieden würde, zu verbrennen. Das hat einmal den Vorteil, dass die Ueberladung des Blutes und der Gewebe mit Zucker vermindert wird und dass einerseits so die schädlichen Folgen derselben geringer werden, andererseits der Zucker wenigstens nicht ganz nutzlos dem Organismus entzogen wird, sondern als Kraftquelle für die Muskelarbeit und damit einen den Gesamtstoffwechsel mächtig anregenden Faktor dient. Ausserdem wird die Muskulatur, die ja selbst eines der wichtigsten zuckerzerstörenden Organe bildet, wenngleich erst im Vereine mit dem Pankreas, gestärkt und dadurch möglicherweise ein direkter Einfluss auf ihre glykolytische Kraft ausgeübt.

Freilich sind wir von einer exakten Dosierung dieser Muskelkraft zu therapeutischen Zwecken noch weit entfernt. Und die klinischen Erfahrungen mahnen jedenfalls zu Vorsicht, namentlich bei schweren Diabetesfällen, wo der Eiweissbestand durch erheb-

liche Zuckerabspaltung in grosser Gefahr ist und die Toleranz für Kohlehydrate bis auf ein Minimum sinkt. Hier hat man nicht selten nach starken muskelermüdenden Leistungen Coma eintreten sehen und muss aus dem unmittelbaren post hoc wohl auch auf ein propter hoc schliessen.

Die zweite grosse Aufgabe, welche der Therapie des Diabetes gestellt ist, ist die Bekämpfung der Azidosis, der abnormen Säurebildung, wie sie sich im Auftreten von Azeton, Azetessigsäure, β-Oxybuttersäure zeigt. Wir haben, was über die Gründe derselben bekannt ist, bereits besprochen und sahen, dass diese Azidosis nicht etwas dem Diabetes als solchem Eigentümliches ist, dass sie aber dabei solche Grade erreicht, wie bei keiner andern Krankheit und, wenigstens nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse, auch die Ursache des Coma dyspnoicum ist, das häufig die Szene beschliesst.

Es wird sich zunächst fragen, ob wir durch die Diät, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, die Azidosis beseitigen können. Die Schwierigkeit liegt hierbei nur darin, dass Azetonurie auftritt bei Ausschluss von Kohlehydraten, dass wir also dieses sonst verpönten Nahrungsmittels nicht entraten können, wollen wir sie bekämpfen. In der Tat bleibt, wenn Azeton in grösseren Mengen auftritt, nichts übrig, als zeitweise die Rücksicht auf die Glykosurie ausser acht zu lassen, und grössere Mengen Kohlehydrate zu geben, als bisher, jedenfalls aber von einer strengen Eiweiss-Fettdiät ganz Abstand zu nehmen. Allerdings nutzt, wenn die Kohlehydratzersetzung auf ein Minimum gesunken ist, wie in den schweren Diabetesfällen, auch die Kohlehydratzufuhr nicht viel.

Inwieweit sind nun die neuen Erfahrungen über die Quellen des Azeton, speziell über das Fett, für die Diätbehandlung zu verwerten? Fett galt eigentlich bis jetzt als der letzte Rettungsanker des Diabetikers, ohne den sein Lebensschiff scheitern muss; seine grosse kalorische Fähigkeit konnte, da es die Glykosurie nicht vermehrt, unbedenklich nutzbar gemacht werden, und es scheint, als ob mit seiner Beschränkung der Stoffbestand der Zuckerkranken kaum aufrecht erhalten werden kann.

Indessen liegt, wie Grube mit Recht hervorhebt, bis jetzt kein Grund vor, dem Diabetiker dieses Hauptnahrungsmittel vorzuenthalten, oder es auf die Liste der nur bedingt erlaubten

Speisen zu setzen. Es ist sicher, dass das Nahrungsfett eine bestehende Azetonurie vermehren kann. Aber einmal ist die Vermehrung bei den gewöhnlichen Mengen Fett, die der Diabetiker zu sich nimmt, keine sehr hochgradige. Und dann scheint das wesentliche beim Zustandekommen der Azidosis nicht der Zerfall des Nahrungsfettes, sondern des Körperfettes, beziehungsweise auch des Körpereiweisses zu sein. Es ist aber sicher, dass durch Fettzufuhr gerade dieser Zerfall aufgehalten wird, während eine Ernährung, die auf diesen hauptsächlichsten Energieträger verzichtete, ihn geradezu beschleunigen und darum einen viel grösseren Schaden stiften würde, als durch seine Anwendung.

Seit den Untersuchungen Stadelmanns nun hat man die direkte Bekämpfung der abnormen Säurebildung vermittelst Alkalien versucht, und zwar sowohl zu prophylaktischen Zwecken, um den Ausbruch der „Säurevergiftung“, des Coma, zu verhüten, als auch zur Behandlung des Coma selbst. Diese Behandlung bezweckt, dem nicht ausreichenden Selbstschutze des Organismus zu Hilfe zu kommen, mit dem derselbe aus seinem Alkalivorrat die gebildeten Säuren abzusättigen bestrebt ist und einer weiteren Alkaliverarmung durch die Bildung von Ammoniak entgegenarbeitet. In lange fortgesetzten Untersuchungsreihen erscheint, selbstverständlich nur wenn keine Beeinflussung durch Alkalidarreichung stattgefunden hat, die Ammoniakausfuhr als ein ausgezeichneter Indikator der Gesamtsäurebildung im diabetischen Organismus, sicherlich als ein wertvollerer, als wenn nur die Bestimmung des Azetons stattfindet. Es ist jedenfalls rationell, mit einer Zufuhr von Alkalien zu beginnen, wenn die Ammoniakausfuhr sich ständig über etwa 1,5 g erhebt, nicht nur um zu verhindern, dass der Körper von seinen eigenen fixen Alkali, wenn auch nur in geringem Grade, hergibt, sondern auch um, wie Magnus-Levy meint, eine Art von Reservefonds im Organismus anzulegen, der eine plötzliche exzessive Steigerung der Säurebildung unschädlich macht. Die Untersuchungen von Naunyn und Magnus-Levy haben ergeben, dass durch die Alkalibehandlung bei schweren Diabetikern ausserhalb des Coma folgendes erzielt wird: Es erscheint mehr Säure als früher im Harn, und zwar anhaltend. Das ist sowohl für die Oxybuttersäure, als auch

für das Azeton, oder richtiger für die Azetessigsäure, festgestellt (Weintraud und Mayer). Es ist also sicher eine Mehrausfuhr durch die Alkalien nachgewiesen, die aus den Geweben die Säure ausschwemmen und in den Harn überführen. Dagegen ist es fraglich, ob gleichzeitig ein oxydationsbefördernder Einfluss der Alkalien besteht.

Im Coma selbst liegen die Verhältnisse für das Gelingen einer Alkalitherapie viel ungünstiger. Einmal handelt es sich um plötzlich entstehende sehr exzessive Säuremengen, die alles, was in andern Zuständen von Azidosis beobachtet worden ist, übersteigen. Nach der Berechnung von Magnus-Levy müssten etwa 80—120 g Natron bicarbonicum beigebracht werden können, um 150 g Oxybuttersäure zu neutralisieren. Solches ist aber in den meisten Fällen weder geschehen noch möglich, zumal sich sicherlich ein Teil des beigebrachten Natrons auch der Resorption entzieht.

Aber selbst im günstigsten Falle wird im Coma ja doch nur eine temporäre Absättigung der gerade vorhandenen Säuremengen erfolgen; die Ursachen der Säurebildung würden fortdauern, zumal der Körper die Fähigkeit verloren hat, die gebildeten Säuren weiter zu oxydieren und diese ihm auch durch Alkalidarreichung nicht wieder verliehen wird.

Es ist daher nicht zu verwundern, wenn trotz einwandsfreier Begründung der Lehre vom Coma als einer Säureintoxikation die Alkalitherapie in den weitaus meisten Fällen von ausgesprochenem Coma völlig im Stich lässt, während sie prophylaktisch derart zur Zufriedenheit mancher Autoren wirkt, dass z. B. Naunyn keinen Fall von schwerem Diabetes mehr an Coma verloren hat, bei dem systematisch auf den Befund hoher Ammoniakausscheidung oder sonstiger Zeichen von Azidosis mit der Alkalimedikation vorgegangen wurde.

Neben der Alkalitherapie wird man, auch wenn schon deutliche Anzeichen von Coma vorhanden sind, wenigstens versuchen, durch Einfuhr rasch und leicht resorbierbarer Kohlehydrate die weitere Bildung von Azetonkörpern zu verhindern. Dazu würde sich besonders Lävulose und Rohrzucker eignen. Neuerdings will Schwarz zweimal einen Comaanfall durch Glukonsäure (Dosen von 50 und 70 g) beseitigt haben.

Bei so unbefriedigenden Heilerfolgen sind auch andere Verfahren, z. Teil auf unbewiesenen Theorien fussend, in Anwendung gekommen. So hat man, um nur die gebräuchlichsten zu nennen, auf Grund einer Hypothese, die den Darmgiften bei der Entstehung des Coma eine wesentliche Rolle zuschreibt, einer stark abführenden Behandlung das Wort geredet (Schmitz). Und von der Annahme ausgehend, dass die Hauptindikation darin bestände, die giftigen Stoffwechselprodukte, die die Ursache des Coma bilden, aus den Geweben herauszuschaffen, gleichgültig, ob das nun Säuren sind oder nicht, oder wenigstens ihre möglichst grosse Verdünnung anzustreben, sind ausgedehnte Infusionen mit möglichst indifferenten Mitteln, am besten isotonischer Kochsalzlösung, empfohlen worden.

Es ist interessant, aus einer Zusammenstellung von Weber über eine Reihe der Infusionsbehandlung unterzogener Comafälle zu ersehen, dass Besserungen durch neutrale, alkalische und sogar saure Infusionen erzielt worden sind, dass anscheinend also weniger der Grad der Alkaleszenz der injizierten Flüssigkeit als vielmehr ihre Menge in Betracht zu kommen scheint, um eine Elimination der toxischen Agentien zu bewirken und dass in den beiden einzigen geheilten Fällen der Effekt durch physiologische Kochsalzlösung erzielt worden ist, allerdings auf dem Wege, der naturgemäss am raschesten zu einer gründlichen Ausspülung und Auswaschung der Gewebe führt, nämlich dem intravenösen.

Es scheint von Interesse, die Frage noch einer kurzen Beleuchtung zu unterziehen, ob eine prophylaktische Therapie des Diabetes mellitus möglich ist. Ihre Berechtigung geht schon aus der eminenten Erblichkeit der Krankheit hervor, die bei Individuen aus belasteten Familien zu besonderer Vorsicht mahnt. Geben uns nun die Stoffwechselverhältnisse im Diabetes irgend einen Anhalt dafür, die Krankheit schon zu einem Zeitpunkt zu erkennen, wo es noch nicht zu einer Störung der Zuckeroxydation, die sich bereits in einer spontanen Glykosurie dokumentiert, gekommen ist?

Der Versuch, diese Frage aus der Verminderung der Assimilationsfähigkeit für Kohlehydrate unter das übliche Quantum von 150 g zu entscheiden, d. h. also die Untersuchung der „alimentären Glykosurie“ muss wohl als gescheitert angesehen werden.

Es ist Blumenthal durchaus darin beizustimmen, dass die alimentäre Glykosurie nichts mit dem Angelpunkt des Diabetes, der gestörten Zuckerzerstörung zu tun hat, und dass, ganz abgesehen davon, dass auch in dem Zustande der Nieren ein für ihr grösseres oder geringeres Eintreten vielfach gar nicht genügend beobachteter Faktor liegt, es schon deshalb unangebracht erscheint, sie etwa für eine „Frühdiagnose“ verwerten zu wollen.

Viel rationeller wäre es, nach intermediären Zwischenprodukten des Kohlehydratabbaues zu suchen, die vielleicht in einem Stadium in vermehrter Menge erschienen, wo noch nicht die vollständige Zerstörungsunfähigkeit für das Kohlehydratmolekül eingetreten ist. In dieser Hinsicht erscheint die Angabe von P. Mayer bemerkenswert, dass beim Diabetes häufig Glukuronsäure vorkommt und dass bei antidiabetischen Kuren, wenn der Zucker aus dem Urin verschwand, noch Glukuronsäure zurückblieb. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob sich die Anschauung bestätigt, die in der Glukuronsäure ein mangelhaftes Oxydationsprodukt der Kohlehydrate sieht, und ob dieser Befund für eine Frühdiagnose der diabetischen Störung und damit auch eine viel aussichtsvollere „Schonungstherapie“, als die übliche, zu verwerten sein wird. Freilich ergeben eben erschienene Untersuchungen von Baumgarten, dass die Oxydation der bisher bekannten Abbauprodukte des Zuckers, auch der Glykuronsäure, beim Diabetiker ohne Schwierigkeiten vor sich geht. Es scheint danach, als ob dem Zuckerkranken gewissermassen nur die Fähigkeit des ersten Angriffes auf das Zuckermolekül fehlt, die der weiteren Oxydation vorangeht.

Anhang.

1. Die Pentosurie.

In seltenen Fällen ist zuerst von Salkowski, später von Blumenthal u. a. eine Stoffwechselanomalie beobachtet worden, bei welcher im Harn nicht die gewöhnliche Hexose, sondern Pentosen zu finden sind. Charakteristisch dafür ist, dass der Harn derartiger Individuen die gewöhnlichen Reduktionsproben, wie beim Auftreten von Zucker gibt, wenn auch die Trommersche Probe erst beim Erkalten und zwar dann schussweise, dass er aber weder die Polarisationsebene dreht, noch gärungsfähigen Zucker enthält.

Es handelt sich nun dabei nicht etwa um eine alimentäre Pentosurie, denn erstens ist, wie Blumenthal und Bial gezeigt haben, die Affektion von der Nahrung ganz unabhängig. Und zweitens ist die Pentosenart, die im Harn erscheint, eine andere, als die per os eingeführte. In der Nahrung haben wir es mit der rechts drehenden Arabinose zu tun; während in den Harn nach den Untersuchungen von Neuberg eine optisch inaktive Arabinose übergeht.

Es kann also die Quelle der Pentosenausscheidung nur im Organismus selbst gesucht werden. Pentosen sind nun, nachdem sie zuerst Hammarsten und Salkowski im Pankreas und zwar im Pankreasnukleoproteid aufgefunden, von Blumenthal u. a. in den Nukleoproteiden fast aller tierischer Organe, so aus Thymus und Thyreoidea, aus Milz, Hoden, Leber (Wohlgemuth) festgestellt worden. Allerdings ist damit die Schwierigkeit, die Pentosurie zu erklären, durchaus nicht behoben. Denn wenn die Pentosurie aus einem vermehrten Zerfall dieser Nukleoproteide entstände, müssten auch anderweitige Zeichen desselben im Stoffwechsel auftreten. Dies ist aber nicht der Fall. Und andererseits sind auch die Organpentosen mit den Harnpentosen ebenso wenig identisch, als die in der Nahrung enthaltenen. Wenigstens die einzigen in dieser Hinsicht näher untersuchten, die des Pankreas und der Leber sind nach Neuberg und Wohlgemuth l-Xylose, keine Arabinose.

Mit dem Diabetes mellitus hat die Pentosurie nur das gemein, dass sie eine Störung auf dem Gebiete des Zuckerstoffwechsels darstellt. Allerdings eine sui generis, denn in der Verwertung der Amylazeen findet man in den Fällen von reiner Pentosurie — dass auch beim Diabetiker gelegentlich Pentosen im Harn vorkommen, sei nur beiläufig erwähnt — keine Störung gegenüber der Norm, wie beim Diabetes. Und auch sonst ist die Stoffwechselanomalie nicht mit dem Diabetes direkt zu vergleichen: Sie beruht nicht auf einer mangelhaften Verbrennung des betreffenden Kohlehydrates; eingeführte Pentose steigert ja, wie wir sahen, die Pentosurie nicht.

Das theoretische Interesse der Affektion überwiegt vorläufig noch das praktische, schon wegen der Seltenheit der Fälle. Prognostisch scheint sie keineswegs bedenklich; therapeutisch würde

vor allem in Betracht kommen, die Verwechselung mit Diabetes mellitus zu vermeiden und den Kranken vor einer unnützen antidiabetischen Behandlung zu bewahren.

2. Der Stoffwechsel bei Diabetes insipidus.

Nur ganz kurz sei der wenigen Angaben gedacht, die über die Stoffwechselverhältnisse bei dieser in ihrem Wesen noch unerforschten Krankheit gemacht sind.

Der Eiweissumsatz ist mitunter als gesteigert bezeichnet worden (Ferranini, Strubell). Indessen machen neuere Untersuchungen es fraglich, ob diese Steigerung der Krankheit als solcher zukommt oder nicht vielmehr anderen Umständen, besonders einer unzureichenden Ernährung und infolge dessen ungenügenden Deckung des Stoffbedarfs, oder ob nicht je nach den einzelnen Stadien der Krankheit der Eiweissumsatz ein verschiedenes Verhalten aufweist. Tallqvist fand jedenfalls in seinen Fällen keine Abweichung von der Norm, ebensowenig Hirschfeld.

Unter den Abbauprodukten des Eiweisses verdient noch Beachtung die Harnsäure. Aber die Angaben schwanken. Eine den modernen Anschauungen über endogenen und exogenen Anteil der Harnpurine entsprechende Untersuchung liegt nur von Tallqvist vor; die Werte waren normal.

Phosphatstoffwechsel und Chloride bieten ebenfalls keine Besonderheiten.

Die schon durch die blosse Betrachtung in die Augen springende Abweichung von Stoffwechsel betrifft den Wasserhaushalt. Urinmengen von über 10 Liter sind keine Seltenheit; dabei steht die Wasserausscheidung nicht in direkter Beziehung zur Wasseraufnahme, wie beim Gesunden, sondern auch nach längerem Dursten besteht die reichliche Urinausscheidung fort; der ausgetrocknete Organismus hält nicht, wie beim Gesunden Wasser zurück, sondern dasselbe wird durch eine abnorm gesteigerte Nierensekretion sofort wieder fortgeschafft (Strubell, H. Strauss). Nicht die Polydipsie, sondern die Polyurie ist also das Primäre. Dabei ist keine Zunahme der gelösten Bestandteile des Harnes vorhanden, die etwa eine Zunahme des Harnwassers nach sich zöge. Die molekuläre Konzentration des Harnes ist ausserordentlich niedrig.

Interessant ist nun, dass neuere Untersuchungen eine Beein-

flussung der Harnmenge durch die Nahrung ergeben: Starke Eiweissnahrung vermehrt dieselbe (Tallqvist, Hirschfeld); als dagegen Tallqvist den Eiweissgehalt von 140 g auf 24 g verminderte — allerdings ganz exzeptionelle Werte — fiel die Urinmenge auf den dritten Teil. Dasselbe war der Fall bei einer möglichst salzarmen Kost. Die prozentuale Zusammensetzung des Harnes war dabei unverändert, nur die Wassermenge nahm mit der durch die Niere sezernierten Menge der genannten festen Bestandteile zu. Dies Ergebnis ist sowohl für die Theorie der Krankheit von Bedeutung — es scheint danach, dass wir es mit einer Sekretionsanomalie der Nieren zu tun haben, die entweder in einer grösseren Verdünnungsfähigkeit für die festen Substanzen oder in einer gestörten Wasserresorption seitens der Tubuli contorti besteht — als auch eröffnet sie der therapeutischen Beeinflussung der Krankheit durch eine geeignete Diät wertvolle Fingerzeige. Dieselbe würde in einer relativ stickstoff- und salzarmen Kost zu bestehen haben. Vielleicht sind soeben erschienene Untersuchungen von E. Meyer geeignet, Licht in das Dunkel der Krankheit zu bringen. Sie machen es in der Tat wahrscheinlich, dass beim Diabetes insipidus die Fähigkeit der Nieren geschädigt ist, einen konzentrierten Harn zu liefern; möglicher Weise auf dem Boden nervöser Einflüsse. Die Polyurie ist die notwendige Folge dieser funktionellen Schädigung, um eine Retention harnfähiger Stoffe mit ihren schädlichen Folgen für den Organismus zu verhüten.

IV. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei der Fettsucht.

A. Der Begriff der Fettsucht und der Gesamtstoffwechsel Fettsüchtiger.

Wir haben früher die Bedingungen kennen gelernt, unter welchen es im Körper zu einem die Norm übersteigenden Ansatz von Fett, zu einer Fettleibigkeit kommt. Wir sahen, dass es sich dabei im wesentlichen um ein überreichliches Angebot von Fettbildnern in der Nahrung handelte, mit dem der Verbrauch durch Oxydation nicht gleichen Schritt hielt. Dabei konnte die Nahrung absolut kalorisch zu reichhaltig sein, so dass bei der gewöhnlichen Arbeitsleistung des Organismus dem Körper das Plus von Fett gleichsam aufgezwungen wurde oder es lag ein relativer Nahrungsüberschuss vor. Die Summe der Ausgaben an Energie war aus irgend welchen Gründen herabgesetzt worden und darum kam es auch bei einer nicht gesteigerten Nahrungsaufnahme zu einem Fettansatz.

Das sind jedenfalls die an Häufigkeit weitaus überwiegendsten Ursachen für eine Fettleibigkeit. Aber die klinische Erfahrung hat schon lange gelehrt, dass nicht nur Vielesser und muskelträge Individuen fett werden, sondern dass es auch dann zu einer Gewichtsvermehrung kommen kann, wenn, wenigstens anscheinend, kein derartiges Missverhältnis zwischen Ausgaben und Einnahmen im Körper besteht. Sie nimmt neben der Fettleibigkeit, d. h. der dem Körper ohne sein Zutun aufgenötigten Anreicherung von Fett, wobei der Organismus sich gleichsam passiv verhält, auch eine „Fettsucht“ an, ausgezeichnet, wie schon der Name sagt, durch

die Sucht, d. h. das aktive Bestreben des Organismus, Fett anzusetzen. Sie rechnet in solchen Fällen mit einer Anomalie des Stoffwechsels, mit einem verringerten und sparsamen Zersetzungsvermögen der Zellen und lässt also den Fettansatz hervorgehen aus einer spezifischen Erniedrigung der Leistungen des Protoplasmas, aus einer „Verlangsamung des Stoffwechsels". Wir werden zu untersuchen haben, wie sich die exakte Stoffwechselforschung zu diesem Begriffe stellt.

Um den Stoff- und Kraftumsatz eines Fettsüchtigen kennen zu lernen und ihn mit dem eines Gesunden zu vergleichen — nur aus einer solcher Vergleichung könnte ja eine Erniedrigung des Stoffwechsels erschlossen werden — stehen uns mehrere Wege offen: Zunächst die genaue Berechnung der in der Nahrung zugeführten Kalorien; würde bei einer verhältnismässig kalorienarmen Nahrung, mit der ein Gesunder sich kaum in das Gleichgewicht setzt, Fettansatz erzielt, so wäre — gleiche Muskelleistungen bei beiden vorausgesetzt — in der Tat das Vorhandensein einer Stoffwechselanomalie erwiesen.

Derartige, unter allen Kautelen angestellte Versuche sind ungemein schwierig und zeitraubend; verwertbar ist nur ein einziger von Rubner angestellter, der bei zwei Knaben, von denen der eine fettleibig war, den Energieumsatz bestimmte, indem zunächst sowohl der Wärmewert der eingeführten Nahrungsmittel, als auch der Abgaben in Harn und Kot ermittelt, daneben auch der Umsatz von Stickstoff und Kohlenstoff festgestellt wurde. Als Resultat ergab sich, dass der fettsüchtige Knabe nichts von verminderter protoplasmatischer Energie zeigte, dass sein Kraftwechsel mit dem eines nicht Fettsüchtigen von gleichem Gewicht völlig übereinstimmte.

Der zweite Weg ist die Bestimmung des Gesamtumsatzes durch Untersuchungen des Gaswechsels mittest des Zuntz-Geppert'schen Apparates. Seit dem Vorgange von Noorden's sind derartige Untersuchungen bei Fettsüchtigen vielfach angestellt; zum Verständnis ihrer Resultate ist folgendes zu bemerken:

Der Gesamtumsatz eines Menschen setzt sich (nach einem von Magnus-Levy aufgestellten Schema) aus folgenden 3 Komponenten zusammen:

1. Aus dem Umsatz bei Ruhe und im nüchternen Zu-

stande, d. h. aus der Arbeit, mit welcher die automatisch ablaufenden Funktionen im Organismus bestritten werden.

2. Aus dem Umsatz, der für die Verdauungsarbeit bei Nahrungsaufnahme benötigt wird.

3. Aus dem Umsatz für körperliche Arbeit.

Untersuchen wir nun der Reihe nach, ob und inwiefern diese Posten bei der Fettsucht eine Aenderung erfahren.

1. Was den Umsatz bei Ruhe und im nüchternen Zustande betrifft, so besitzen wir hierüber Untersuchungen bei Fettsüchtigen von v. Noorden, Thiele-Nehring, Magnus-Levy, Jaquet und Zuntz. Auf das Kilo Körpergewicht berechnet, schwanken die Zahlen für den Sauerstoffverbrauch zwischen 2,1 und 3,7 pro Minute. Für den normalen Menschen bewegen sich die gleichen Werte zwischen 3,0 und 4,5. Die Werte sind also bei Fettsüchtigen etwas niedriger, als in der Norm.

Aber diese Differenzen besagen nichts in dem Sinne einer verminderten Zersetzungsenergie des Protoplasmas, wenn wir bedenken, dass das Kilo Körpergewicht beim Fettleibigen nicht direkt mit dem des Gesunden zu vergleichen ist, dass es eine, im einzelnen Falle zwar variable und deswegen nicht bestimmbare, aber immerhin beträchtliche Menge nicht arbeitenden Materiales, eben das Fett, enthält und dass infolge dessen die Werte pro Kilo schon von vornherein niedriger sein müssen, als beim Gesunden. Nur wenn sehr beträchtliche Erniedrigungen gefunden würden, die man nicht nur auf die Unterschiede in der Quantität der tätigen Zellen beziehen könnte, wären Schlüsse auf Differenzen in der Qualität der Arbeit auch gerechtfertigt.

Ist dies nun in den angestellten Versuchen der Fall? Durchaus nicht. Im Gegenteil, wenn die Masse des trägen Materiales, des Fettes, bei den untersuchten Personen wenigstens schätzungsweise in Rechnung gestellt wird, ergeben sich für den Gaswechsel fettsüchtiger Individuen recht hohe, dem des Gesunden gleichkommde oder ihn sogar noch übertreffende Werte. So in dem Falle eines abnorm fettreichen Kindes von Zuntz, so ferner bei einem Patienten von Jaquet; auch bei dem vorher erwähnten Kinde, an dem Rubner seine Untersuchungen angestellt hat, zeigte sich, wenigstens auf den Quadratmeter Oberfläche berechnet, ein etwas grösserer Stoffverbrauch bei dem Fetten als bei dem Magern. Es

würde sich also bei solchen Personen durchaus nicht um eine Anomalie des Stoffwechsels, wenigstens nicht im Sinne einer Verminderung desselben, handeln, und die auffällige Tatsache, dass trotz abnorm hohen Verbrauches ein — mitunter ganz exorbitanter — Ansatz von Fett stattfindet, würde sich derart erklären, dass parallel der gesteigerten Tätigkeit der Zellen, ihrem abnorm lebhaften Stoffwechsel auch — regulierend oder sogar überkompensierend — eine abnorm erhöhte Nahrungsaufnahme einhergeht, ganz ähnlich, wie auch bei Rekonvaleszenten[1]).

Wenn also von einer erheblichen Verminderung des Ruheumsatzes fettsüchtiger Individuen sicherlich nach den bisherigen Ergebnissen der Gaswechselversuche nicht die Rede sein kann, so schliesst das allerdings, wie Magnus-Levy betont, noch nicht aus, dass nicht vielleicht eine geringfügige Herabsetzung der protoplasmatischen Energie beim Fettsüchtigen vorhanden ist, eine so geringfügige, dass sie sogar noch innerhalb des Bereiches der etwa 5—10 % betragenden Fehlerquellen der Methode fällt. Dazu kommt noch, dass wir die Masse des nicht arbeitenden Fettes am Körper ja auch nicht mit Sicherheit bestimmen, sondern nur abschätzen können, und dass bei der Unsicheit dieses Faktors der Interpretation der Gaswechselversuche ein ziemlich weiter Spielraum gelassen ist.

Geringfügige Abweichungen von der Norm nach unten würden aber, dauernd vorhanden und sich allmählich summierend, im Laufe von Jahren auch zu ganz erheblichen Ansammlungen von Fett führen können. Magnus-Levy berechnet, dass bei einer Ersparnis von 5 % des Tagesbedarfs in einem Jahre eine Fettanhäufung von 4,5 Kilo resultiert — und dabei wäre in Respirationsversuchen diese tägliche Ersparnis gar nicht einmal nachzuweisen! Wenn also die Bestimmungen des Umsatzes bei Ruhe und in nüchternem Zustande bis jetzt noch nichts für eine verringerte Tätigkeit innerhalb der Zellen als Ursache der Fettsucht ergeben haben, so sind sie auch nicht absolut beweisend gegen eine solche Annahme.

---

1) Aehnliche Erfahrungen sind am Tier gemacht. So berichten Kellner und Köhler (Mahlys Jahresberichte 1898), dass gemästete Ochsen einer grösseren Energiezufuhr bedürfen, um im Gleichgewicht zu bleiben, als magere Tiere.

2. Wie steht es bei den Fettleibigen mit dem zweiten Posten des Gesamtumsatzes, mit dem für die Verdauung benötigten Arbeitsaufwand der Zellen?

Wir haben an früheren Stellen die Grösse dieser Arbeit bzw. ihre Beeinflussung durch Verschiedenheit der Nahrung bei Gesunden bereits erörtert.

Untersuchungen in dieser Hinsicht bei Fettleibigen liegen bis jetzt nur von Jaquet und Svenson vor. Sie haben zu dem bemerkenswerten Ergebnisse geführt, dass sowohl bei Fleisch- als bei gemischter Kost die durch Nahrungsaufnahme bedingte Steigerung der Verbrennungsprozesse bedeutend geringer und von kürzerer Dauer ist als beim Gesunden. Schon 2 bis 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ist die Steigerung wieder abgeklungen. Wenn also auch in nüchternem Zustande der Gaswechsel der Fettsüchtigen — ceteris paribus — nicht von dem der normalen Menschen abweicht, so herrscht doch bei ersteren eine deutliche Tendenz zu sparsamerer Arbeit während der Verdauungstätigkeit vor und nach den, wenigstens schätzungsweisen Zahlen, die Jaquet und Svenson dafür geben, erscheint diese Ersparnis gross genug, um einen erheblichen Fettansatz zu erklären. Das während der Verdauung ersparte Brennmaterial beträgt nämlich nach Jaquet etwa 11 g pro Tag; so gering diese Zahl an und für sich erscheint, so darf man doch nicht vergessen, dass sie pro Jahr bereits einen Ansatz von 4 kg ergeben würde.

3. Ueber den Umsatz, den Fettsüchtige bei körperlicher Arbeit leisten, haben Rubner mit seinen Schülern sowie Jaquet und Svenson einige Angaben gemacht. Danach hat innerhalb der engeren Grenzen, die dem Fettsüchtigen infolge seiner schwächer entwickelten Muskulatur gesetzt sind, jedenfalls eine Minderverbrennung beim Fettsüchtigen nicht stattgefunden; die Muskelarbeit ist im ganzen mit demselben Aufwande bestritten worden, wie in der Norm. Im Gegenteil, es ist sogar zu erwarten, dass die geringere Uebung des Fettleibigen, seine Unbeholfenheit im Gebrauch der Muskulatur, seine leichtere Ermüdbarkeit ihn in dieser Beziehung ungünstiger stellt, als den normalen Menschen: Sahen wir doch früher, dass ein Individuum einen um so geringeren Stoffverbrauch für eine Arbeit benötigt, je geübter er für dieselbe ist und je langsamer er ermüdet, je länger er also geeignete

Muskelgruppen in den Dienst stellen kann. Jedenfalls kann von diesem Posten der Fettleibige nicht sparen, besonders nicht in den höheren Graden von Fettleibigkeit, wo bereits das Herz in Mitleidenschaft gezogen ist und bei grösserem Energieverbrauch der Nutzeffekt ein viel geringerer ist, als bei Gesunden; es ist dabei allerdings zu beachten, dass bei dem geringen Arbeitsbedürfnis, das den Fettleibigen auszeichnet, und bei der möglichsten Einschränkung bzw. Langsamkeit seiner Bewegungen, der Faktor, mit dem die Arbeit an seinem Tagesverbrauch beteiligt ist, keine grosse Rolle spielen wird.

Resümieren wir, so erscheint in den bisher erörterten Gaswechselversuchen eine spezifische Erniedrigung des Gaswechsels der Fettsüchtigen in der Ruhe nicht erwiesen, eine funktionelle Erniedrigung der Zellleistung nur in dem Sinne wahrscheinlich gemacht, dass die Arbeit der Darmdrüsen beim Fettsüchtigen etwas geringer ausfällt, als beim Gesunden.

Genügen nun diese Tatsachen, um, wie zahlreiche Autoren wollen, einer sozusagen „mechanischen" Auffassung der Fettsucht das Wort zu reden, d. h. einem rechnerischen Missverhältnis zwischen Einnahme und Ausgabe, die bei jedem Menschen zu einer Fettanhäufung führen muss; im Gegensatz zu einer „organischen" Auffassung, die wenigstens für manche Fälle an einer Minderleistung des Organismus, einer Stoffwechselstörung festhält?

An klinischen Stützen dieser letzteren Annahme ist mancherlei anzuführen. Zunächst die Tatsache von einer übermässigen Fettansammlung bereits im frühen Kindesalter. Dieser Beweis ist wohl am geringsten zu bewerten. Die in ihrem Stoffwechsel näher untersuchten Fälle, der bereits erwähnte von Rubner, ferner von Magnus-Levy und von Zuntz haben von einer krankhaften Herabsetzung der Oxydationsvorgänge nichts gezeigt; im Gegenteil, die Werte waren eher hoch zu nennen.

Schwerer wiegt schon die unleugbare Erfahrung, dass in gewissen Familien, zum Teil alternierend mit anderen Stoffwechselanomalien die Fettsucht hereditär auftritt, ebenso wie sie eine Eigentümlichkeit mancher Rassen zu sein scheint. Indessen auch hier kommt man mit der Annahme einer gewissen Konstanz der Lebensgewohnheiten noch aus, ohne zu geheimnisvollen vererbbaren Schädigungen in der Zersetzungsenergie der Zellen greifen zu müssen.

Anders dagegen — und vor allem auch der exakten Prüfung zugänglicher — liegen die Dinge dort, wo bei einem und demselben Individuum gewisse Eingriffe zu einer grösseren Fettanhäufung führen, ohne dass eine nachweisbare Aenderung der äussern Fettansatz bedingenden Lebensvorgänge zu konstatieren ist, wo vor allem sich die Gewichtszunahme auch in verhältnismässig rascher Zeit nach den Eingriffen geltend macht. Es ist eine tierexperimentell, wie durch die klinische Erfahrung über allem Zweifel erhabene Tatsache, dass die Fortnahme der Geschlechtsorgane, die Kastration, bzw. das Erlöschen der Geschlechtstätigkeit im Klimakterium nicht selten von einer Fettsucht gefolgt ist. Wenigstens am Tierexperiment lässt sich nun zeigen (A. Löwy und Richter), dass der Effekt der Operation, der sich nach einer Reihe von Wochen geltend macht, eine deutliche, fast 20 % pro Kilo betragende Verminderung des Sauerstoffverbrauches ist. Damit ist jedenfalls die Möglichkeit bewiesen, ohne Aenderung der äusseren Umstände, sowie der Körperbeschaffenheit, vor allem des arbeitenden Materiales, des Eiweissbestandes im Körper, eine Verminderung in der Zersetzungsenergie der Zellen zu erzielen, und das ist ja das Postulat für die Anerkennung einer sogenannten „konstitutionellen" Fettsucht. Der Beweis wird dadurch zwingender, dass die Darreichung des einen Sekretes, das bei der Kastration dem Körper verloren geht, der Ovarialsubstanz nämlich, am kastrierten Tier den gesunkenen Gaswechsel wieder in die Höhe treibt.

Inwieweit freilich derartige Tierexperimente sich auf den Menschen übertragen lassen, das kann erst durch umfassende Versuchsreihen entschieden werden. Bei der kastrierten Frau oder im Klimakterium liegen die Dinge viel komplizierter. Im letzteren Falle handelt es sich sicherlich um so allmähliche, dem sich langsam vollziehenden Ausfall der Geschlechtstätigkeit entsprechende Aenderungen des Sauerstoffverbrauchs, dass sie in den immerhin doch nur groben Zahlen des Gaswechsels kaum zum Ausdruck gelangen werden. Und auch bei Frauen, bei denen durch die brüske Unterdrückung der Tätigkeit der Sexualorgane infolge Kastration ein rascher Ausschlag erhofft werden kann, sind Vergleichsbestimmungen vor und nach der Operation kaum massgebend, da es sich doch meist um kranke Individuen mit Fieber, Eiterungen und

dergleichen handelt, bei denen von vornherein der Gaswechsel kein normaler ist.

Für den einzelnen Fall, selbst von Kastrationsfettsucht, wird sich — daran muss man nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse festhalten — niemals mit Bestimmtheit sagen lassen, ob eine derartige durch „Verlangsamung der Verbrennungen" entstandene Form der Fettsucht vorliegt, es sei denn, dass die genaueste Bestimmung der Nahrungszufuhr und des Masses der Muskelbewegungen einen derartig geringen Wert ergibt, dass ein Gesunder von gleichem Gewicht, gleichem Temperament u. dgl. unter denselben Umständen sicher niemals Fett ansetzen würde. Und auch hierbei ist man Täuschungen ausgesetzt. Man kann auch mit Sicherheit annehmen, dass die Fälle von konstitutioneller Fettsucht nur eine kleine Minderzahl darstellen. Prinzipiell sind sie aber nach den oben mitgeteilten Versuchen nicht mehr abzulehnen, und das biologische Experiment beweist nur, was die klinische Erfahrung schon längst als feststehend hielt.

B. Der Stoffwechsel im einzelnen.

Die Fettsucht ist keine Krankheit, die wesentliche Abnormitäten im Abbau der einzelnen Stoffwechselbestandteile hervorbringt. Das Interesse an der Fettsucht als Stoffwechselanomalie konzentriert sich auf die Frage des Ablaufes des Gesamtkraftwechsels; im einzelnen sind die Abweichungen von der Stoffzersetzung des Gesunden nicht gross und können daher in Kürze betrachtet werden, zumal nur wenig Untersuchungen darüber vorliegen.

1. Der Eiweissumsatz: Bei ausgiebiger Ernährung ist der Fettreiche in bezug auf seinen Eiweissbestand nicht ungünstiger gestellt, als der Gesunde; im Gegenteil der reichliche Besitz an Eiweisssparmitteln macht ihm sogar die Verteidigung desselben sowie den Eiweissansatz leichter. Der fettsüchtige Knabe Rubners hatte weniger Eiweiss nötig, um sein N-Gleichgewicht zu erhalten, als der magere; bei ihm nahm das Eiweiss an der Gesamtkalorienmenge der Nahrung mit 13,7 % Anteil, während es bei dem magern 18,2 % ausmachte. Andererseits war in diesem Falle die Resorption des Stickstoffs verschlechtert; der Verlust an N betrug beim Magern nur 13,15 %, beim Fetten dagegen 20,91 %. Aller-

dings steht diese einseitige Störung der Eiweissresorption — in der Ausnutzung der Fette waren erhebliche Unterschiede nicht vorhanden — in einem gewissen Widerspruche zu den Versuchsresultaten anderer: Bei der Fettleibigkeit Erwachsener sind (von Noorden, Dapper, Jacobi u. a.) Abweichungen von der normalen aufsaugenden Tätigkeit des Darmkanales nicht gefunden worden. Ob allerdings auch diejenige „konstitutionelle" Form der Fettsucht, die sich klinisch mit starker Anämie und Chlorose gepaart darstellt, sich ebenso verhält, muss noch bewiesen werden.

Wie die reduzierte Ernährung, die dem Körper nicht die notwendige Energiezufuhr gewährleistet und die die Grundlage einer jeden auf Gewichtsverminderung abzielenden Behandlung der Fettleibigkeit bildet, auf das Körpereiweiss wirkt, wird bei Gelegenheit der sog. „Entfettungskuren" noch ausführlicher zu erörtern sein.

2. Die Abbauprodukte des Eiweisses werden bei der Fettsucht in normaler Menge und auch in normaler Mischung gefunden. Das Hauptinteresse unter ihnen erregt die Harnsäure, schon wegen der nahen Beziehungen zwischen Fettsucht und der sog. Harnsäurediathese. Aber auch die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure weichen beim Fettsüchtigen nicht von denen gesunder Individuen ab; allerdings fehlen bisher noch Untersuchungen, ob sich einer harnsäurereichen Diät gegenüber der Fettsüchtige vielleicht anders verhält, als Personen mit mässig entwickeltem Fettpolster.

3. Der Kohlehydratstoffwechsel scheint bei manchen Fettsüchtigen eine Störung erfahren zu haben. Darauf deutet zunächst die Tatsache, dass alimentäre Glykosurie bei Fettleibigen leichter zu erzielen ist, als bei Gesunden; ob allerdings eine derartig mangelhafte Toleranz später zu einem wirklichen Diabetes mellitus führt, zunächst ein Latenzstadium desselben darstellt, ist nach den spärlichen bisher vorliegenden Befunden (von Noorden) nicht mit Sicherheit zu sagen. Schwerwiegender ist schon die spontane Glykosurie mancher Fettleibiger, die nach Wolfner in einem durchaus nicht geringen Prozentsatz der Fälle angetroffen wird: In 9,9 % bei Fettleibigen stärkeren, in 7,5 % bei Fettleibigen geringeren Grades. Wenn wirklich das Auftreten der Glykuronsäure den leichtesten oder wenigstens uns bis jetzt am ehesten zugänglichen Grad einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bzw.

seiner intermediären Abbauprodukte darstellt, so wäre gerade der Häufigkeit des Vorkommens derselben bei Fettleibigen eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

4. Der Wasserstoffwechsel: Hierbei interessiert besonders die Wasserdampfabgabe durch die Haut, deren Grösse auf exaktem Wege erst neuerdings durch Rubner und seine Schüler (Broden und Wolpert, Schattenfroh) ermittelt worden ist. Das Wesentliche dieser Ergebnisse ist, dass Verschiedenheiten gegenüber den Magern nicht unter allen Umständen gleichmässig stattfinden, sondern dass die Grenzen, innerhalb deren die Anpassung an veränderte Lebensbedingungen sich abspielt, beim Fetten weit enger gezogen sind. Für mittlere Temperaturen mit mittlerem Feuchtigkeitsgrade ist die Wasserdampfabgabe bei fetten und magern Personen ungefähr gleich; dagegen ist bei hohen äussern Temperaturen, speziell im Vereine mit einer Zunahme der relativen Feuchtigkeit der Umgebungstemperatur die Wasserdampfabgabe des Fetten ausserordentlich gesteigert, eine deutliche Minderwertigkeit desselben in seinem regulatorischen Vermögen vorhanden, so dass die Verdunstung von der Haut aus hohe Werte erreichen muss, um eine gefährliche Hyperthermie zu verhindern. Noch deutlicher zeigt sich die mangelhafte Akommodationsbreite des Fettleibigen hinsichtlich seiner Regulationsapparate in der Haut bei gleichzeitiger Muskelarbeit: Schon bei geringen Umgebungstemperaturen ist die Wasserdampfabgabe gegenüber dem Magern dann etwas gesteigert, bei Erhöhung derselben auf 30° und darüber nimmt dann die Steigerung ausserordentliche Werte an.

C. Die Bekämpfung der Fettsucht.

Sie stellt sich zur Aufgabe, unter Schonung des arbeitenden Zellmateriales, des Eiweisses, den überflüssigen Ballast, das Fett, zum Abschmelzen zu bringen. Da sie mit den allgemeinen Indikationen der Reduktion des Körpergewichts zusammenfällt, wird die Besprechung bei diesem Kapitel erfolgen.

V. Kapitel.

Die Gicht.

Unter den Veränderungen des Stoffwechsels bei der Gicht hat man von jeher denen des Harnsäurestoffwechsels eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Hat doch, nachdem schon Wollaston die Harnsäure als Bestandteil der Gichtknoten entdeckt, namentlich unter dem Einflusse der Autorität von Garrod lange Zeit die Ansicht gegolten, dass der Harnsäure für die Pathogenese der Gicht eine besondere ätiologische Bedeutung zukomme. Freilich nicht unwidersprochen; der übertriebenen Wertschätzung der Harnsäure ist die Reaktion gefolgt, die diesen Faktor zu einer Art quantité négligeable bei der Gicht degradieren wollte und überhaupt nicht in der Harnsäure, sondern in andern noch unbekannten Ursachen die Veranlassung zu den für die Gicht charakteristischen pathologischen Veränderungen erblickt (von Noorden, Klemperer u. a.). Diesen zum Teil diametral entgegengesetzten Anschauungen gegenüber nimmt die heutige Lehre von der Rolle der Harnsäure bei der Gicht einen vermittelnden Standpunkt ein; in gewissem Sinne lenkt sie wieder in die Garrodschen Bahnen, indem sie von neuen Gesichtspunkten aus die Bedeutung der Harnsäure für manche Erscheinungen erweist; andererseits aber zeigt, dass das „ganze Weh und Ach des Gichtkranken nicht von diesem einen Punkte zu erklären ist".

Wenn wir uns zunächst über die Anomalien des Harnsäurestoffwechsels und ihre Bedeutung für die Entstehung der Gicht klar werden wollen, so werden wir folgendes zu berücksichtigen haben:

1. Bestehen Unterschiede in der Harnsäureausscheidung im Urin bei Gichtkranken und Gesunden und wenn dies der Fall ist, wodurch sind sie bedingt?

2. Ist der Harnsäurezerfall im Blut und Geweben gegen die Norm verändert und wodurch?

3. Sind die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure in Harn und Blut beim Arthritiker andere als beim Gesunden.

4. Sind durch die Harnsäure überhaupt typische Gichterscheinungen zu erklären und welche?

1. Die Harnsäureausscheidung im Urin bei der Gicht.

Dieselbe ist vielfach untersucht; ein charakteristisches Verhalten aber, wenigstens für die anfallsfreien Zeiten, ist bis letzthin von keinem der Autoren festgestellt, auch nicht bei einer von Purinkörpern ganz freien Nahrung, bei welcher nach dem früher Erörterten nur der „endogene“ Harnsäurewert bestimmt wird (Kaufmann und Mohr, Grossmann u. a.). Vor allem hat sich die alte Garrodsche Lehre von der Verringerung der Harnsäureausfuhr nicht bestätigt. Eine Ausnahme macht nur der akute Gichtanfall, der ein charakteristisches Verhalten zeigt: Kurz vor dem Anfall eine deutliche Verringerung (His); während des Anfalles eine ebenso deutliche Vermehrung (Magnus-Levy). Dabei ist das letztere Verhalten unabhängig von der Ernährung und vom Eiweissumsatz, also nur durch den Anfall selbst bedingt.

Ebenso wenig, wie für die Harnsäure, bestehen auch für die ihr verwandten Purinbasen irgend wie von der Norm abweichende Verhältnisse bei der Gicht, wenigstens soweit die Ausscheidung durch den Urin in Frage kommt. Die Angaben von Kolisch, dass dieselben stets vermehrt seien, und dass sie in einer ätiologischen Beziehung zur Gicht ständen, haben eine Bestätigung nicht gefunden.

2. Die Harnsäure in Blut und Geweben bei der Gicht.

Eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Blutes beim Gichtkranken war von Garrod mittelst seines klassischen „Fadenexpe-

rimentes“ (Bedeckung eines Leinwandfadens, der durch das mit Essigsäure angesäuerte Blutserum eines Arthritikers gezogen war, mit zahlreichen Harnsäurekristallen — im Blutserum des Gesunden war das gleiche Verhalten nicht zu erzielen) bereits 1848 erwiesen. Neuere, mit einwandsfreieren Methoden arbeitende Autoren haben diesen Befund durchweg bestätigt (Duckworth, Klemperer, Magnus-Levy).

Wie ist er nun zu deuten? Offenbar kann eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes im Blute auf verschiedenen Wegen zustande kommen. Zunächst durch mangelhafte Ausscheidung, durch Retention.

Für dieselbe ist von manchen Autoren eine gleichzeitig vorhandene Nierenstörung verantwortlich gemacht worden, so dass also die Retention der Harnsäure der Ausdruck einer „Niereninsuffizienz“ wäre. Allerdings steht die anatomische Grundlage einer solchen auf schwachen Füssen, insofern die Untersuchung am Leichentisch für primäre Nierenläsion, insbesondere Granularatrophie als Ursache der Gicht, durchaus nicht immer die tatsächliche Unterlage ergibt. Daher hat sich schon Garrod mit der Annahme einer „funktionellen“ Schädigung der Nierenepithelien in solchen Fällen geholfen. Vielleicht geben die Befunde, die jüngst Waldvogel und Strauss erhoben haben, dass nämlich gelegentlich während eines Gichtanfalles die molekuläre Konzentration des Blutserums ganz erheblich in die Höhe schnellen kann, dieser Annahme eine gewisse Stütze und lassen, wenigstens für manche Fälle, wenn auch durchaus nicht als Regel, die Harnsäureretention als Folge einer temporären mangelhaften Leistungsfähigkeit der Niere erscheinen.

Auch sonst ist nicht ausgeschlossen, dass Differenzen in der Harnsäureausfuhr gegenüber dem Gesunden bestehen. Wenigstens sprechen in diesem Sinne Versuche, die die Ausscheidungsfähigkeit des Gichtkranken für Harnsäure durch eine Art funktioneller Prüfung, d. h. gegenüber einer mehr oder minder harnsäurereichen Nahrung festzustellen suchen.

So fand Soetbeer, dass der Einfluss der Nahrungsaufnahme namentlich auf den Gang der Harnsäureausscheidung innerhalb kurzer Perioden beim Arthritiker sich anders verhielt, als in der Norm. Bei chronischer Gicht, ohne Gelenkbeschwerden und

ohne anatomisch nachweisbare Veränderung der Nieren fand zwar bei fleischfreier Kost keine Abweichung von der normalen Form der Ausscheidungskurve statt. Aber bei Aufnahme von 300 g Fleisch sah man bald eine regellose, bald eine stark verminderte Ausscheidung.

Auch bei akuter Gicht (im Gichtanfall) wirkte fleischfreie Kost nicht viel anders als beim Gesunden. Dagegen führte die Aufnahme von 300 g Fleisch zu wesentlichen Störungen; auch hier war der Kurve der Harnsäureausfuhr der Stempel des Bizarren, Unregelmässigen aufgedrückt und es fehlte vor allem die beim Gesunden sofort einsetzende starke Harnsäurevermehrung.

Auf andere, in ähnlicher Weise den Nukleinstoffwechsel in den Kreis der Betrachtung ziehende Versuche kommen wir noch weiter unten zurück.

Den Experimenten fehlt bis jetzt noch die breite Basis; es fragt sich, ob die an vereinzelten Fällen gewonnenen Resultate verallgemeinert werden dürfen. Immerhin verspricht eine auf den modernen Anschauungen über die Harnsäurebildung fussende Versuchsanordung, die nicht nur die Gesamtquantität der ausgeschiedenen Harnsäure beim Gichtkranken, sondern vor allem auch Verlauf und Typus der Ausscheidung im Vergleich zum Gesunden prüft, eine Erweiterung und Vertiefung unserer Ansichten.

Neben der verminderten Ausscheidung kann eine vermehrte Harnsäurebildung die Ursache des hohen Harnsäuregehaltes im Blute sein. Dieselbe würde, nach den Auseinandersetzungen, die wir im ersten Teile über die Entstehung der Harnsäure gegeben haben, auf einen vermehrten Umsatz der Nukleine zu beziehen sein. Nun spricht aber für einen derartigen erhöhten Nukleinstoffwechsel bei der Gicht keine einzige positive Beobachtung, man müsste denn mit Neusser in der sog. „perinukleären Basophilie“ bei der Gicht einen charakteristischen Befund erblicken. Neusser findet im Blut bei Gichtkranken um den Zellkern herum zahlreiche Körnchenbildungen und sieht in ihnen den Ausdruck eines besonders intensiven Nukleinumsatzes. Indessen ist dieser Befund bestritten.

Andererseits kennen wir Krankheiten, die mit einem vermehrten Nukleinumsatz einhergehen, an erster Stelle die Leukämie. Bei

ihr ist in der Tat eine erhebliche Steigerung des Harnsäuregehaltes im Blute zu verzeichnen, welche die bei Gicht gefundenen sogar bei weitem übertreffen kann. Trotz des nachweislich so gesteigerten Nukleinumsatzes werden harnsaure Ablagerungen bei Leukämie vermisst oder wenigstens so selten gefunden, dass man mit Minkowski darin nicht mehr als ein Spiel des Zufalles zu sehen braucht.

Allerdings können Anhänger der Lehre von der vermehrten Harnsäureproduktion demgegenüber immer geltend machen, dass es sich in solchen Fällen eben nicht um eine absolute oder relative Insuffizienz der Ausscheidung handelt, dass der gebildete Ueberschuss von Harnsäure auch stets wieder hinweggeschafft wird, während dies bei der Gicht nicht der Fall zu sein braucht. Bei der Leukämie besteht ein Parallelismus zwischen Harnsäure im Blut und Harnsäureausscheidung im Urin, die ausserordentlich hoch ist und mehrere Gramm pro Tag betragen kann. Bei der Gicht dagegen sehen wir, dass trotz Harnsäureerhöhung im Blut eine vermehrte Ausfuhr nicht stattfindet. Es könnte also eine Kombination von vermehrter Bildung und verminderter Ausscheidung nicht ganz ausgeschlossen werden.

Endlich könnte die Ursache der Harnsäureanhäufung im Blute eine verminderte Zersetzung, eine gestörte Oxydation der Harnsäure sein. Wir sahen früher, dass gewisse Organe in der Norm harnsäurezerstörende Eigenschaften besitzen. Es wäre nicht undenkbar, dass dieselben bei der Gicht eine Aenderung erfahren hätten und dass mangelhafte Oxydation der Harnsäure erhöhten Harnsäuregehalt des Blutes verursachte.

Exakte Beweise sind dafür bis jetzt nicht geliefert. Sie würden vielleicht auf dem Wege zu gewinnen sein, dass die Organe von Gichtkranken, vor allem die Leber, auf ihre harnsäurezerstörende Wirkung untersucht und mit der bei Gesunden verglichen würden. Freilich wäre hier immer noch der Vorbehalt zu machen, dass etwaige post mortem gefundene Differenzen auch auf die Verhältnisse im Leben übertragen werden dürften.

Immerhin würde die Hypothese einer mangelhaften „Harnsäurezerstörung“ insofern nicht ganz von der Hand zu weisen sein, als wir wissen, dass ähnliche Zustände teilweise gehemmter Oxydation auch bei andern Krankheiten obwalten, zu denen die Gicht in einer nahen Beziehung steht: bei dem Diabetes und bei der Fettsucht. Die mangelhafte Zuckerzerstörung, wie sie dem Diabetes zu eigen

und die verlangsamte Fettverbrennung, wie sie wenigstens bei manchen Fällen von Fettsucht sicher gestellt ist, würden dann in eine Parallele zu setzen sein mit der verringerten Harnsäurezersetzung bei der Gicht und nicht sowohl die Oxydationsstörung als solche, als vielmehr der Stoff, den sie betrifft, würde dann jeder dieser Krankheiten den charakteristischen Stempel aufdrücken.

Wir können bis jetzt nur die Tatsache der Harnsäurevermehrung im Blute des Gichtkranken als eine sichere annehmen, ohne dass wir den Modus ihres Zustandekommens in allen Fällen kennen.

Wie steht es aber nun mit ihrer Bedeutung für die Pathogenese der Gicht überhaupt und speziell für die Entstehung der harnsauren Ablagerungen?

Garrod suchte zunächst mit der Ueberladung des Blutes an Harnsäure den akuten Gichtanfall zu erklären. Dagegen ist zu bemerken, dass wesentliche Differenzen des Harnsäuregehaltes im Blute zwischen Anfall und anfallsfreier Zeit nicht existieren, im Gegensatze zu den am Urin erhobenen Befunden.

Weiterhin erfährt aber die Wichtigkeit der Befunde der Harnsäurevermehrung für die Gicht überhaupt eine wesentliche Einengung durch die auch Garrod schon bekannte Tatsache, dass sie durchaus keine für die Arthritis allein charakteristische Erscheinung darstellt. sondern dass unter Umständen schon bei Gesunden, weit häufiger aber noch bei verschiedenen pathologischen Affektionen ein hoher Harnsäuregehalt im Blute gefunden wird, ohne dass daraus nur die geringsten an Gicht erinnernden Erscheinungen resultierten.

Bei Gesunden konnte Weintraud durch reichliche Ernährung mit Purinkörpern (Kalbsthymus) eine sehr erhebliche, allerdings rasch vorübergehende Steigerung des normalen Harnsäuregehaltes im Blute erzeugen.

Und bei Kranken sind mehrfach recht hohe Werte gemeldet: So bei Nephritis, Pneumonie, Leukämie (Salomon, von Jaksch, Klemperer, Magnus-Levy). Namentlich bei letzterer Krankheit erreichen in allen darauf untersuchten Fällen die Zahlen für den Harnsäuregehalt des Blutes ganz konstant aussergewöhnliche Werte, und trotzdem sind harnsaure Ablagerungen, wie schon oben bemerkt, bei der Leukämie ein so verschwindend seltenes Vor-

kommnis, dass man, weit entfernt, daraus auf einen kausalen Zusammenhang zu schliessen, gerade umgekehrt entnehmen kann, wie wenig dieselben mit der Anhäufung der Harnsäure im Blute zu tun haben.

3. Die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure bei der Gicht.

Auch ohne dass die Bildung der Harnsäure gesteigert oder ihre Ausfuhr vermindert bzw. ihre Zersetzung gehemmt zu sein brauchte, wäre ein Ausfallen derselben denkbar, wenn ihre Lösungsbedingungen sich verändert hätten, wenn die Harnsäure schwerer löslich wäre, als in der Norm.

Ob dies der Fall ist, ist deshalb von vornherein schwer zu beantworten, weil wir über die Bedingungen, unter denen sich Harnsäure in Blut und Gewebssäften löst, nur mangelhaft unterrichtet sind. Jedenfalls liegen die Verhältnisse hier viel komplizierter als beim Harn, an dem sie zwar eingehend studiert sind, ohne dass aber eine Uebertragung auf das Blut statthaft wäre. Denn für die Pathogenese der Gicht ist das Ausfallen von Sedimenten im Harne gleichgiltig. Wir wissen nur soviel, dass die Verbindung der Harnsäure, welche in den harnsauren Ablagerungen gefunden wird, saures harnsaures Natron, Mononatriumurat ($C_5H_3N_4O_3Na$) ist; ob sie aber auch als solche im Blute kreist, dafür ist bis jetzt kein Beweis geliefert.

Nach Minkowski liegt überhaupt keine Veranlassung vor, anzunehmen, dass die Harnsäure im Blute als Alkaliverbindung zirkuliert, zumal schwer erklärlich sei, wieso eine so schwache und in so geringer Konzentration im Blute enthaltene Säure, wie die Harnsäure, gerade an die stärksten Alkalien gebunden sein soll. Viel wahrscheinlicher ist es nach ihm, dass sie eine „mehr oder weniger lockere Verbindung mit einem komplizierteren Atomkomplexe" eingeht und zwar gelang es ihm, in der Nukleinsäure eine Substanz zu finden, mit der die Harnsäure unter gewissen Versuchsbedingungen eine Verbindung eingeht, aus der sie auf gewöhnlichem Wege nicht gefällt werden kann. Wie Goto fand, vermag auch das basenfreie Spaltungsprodukt der Nukleinsäure, die Thyminsäure, in gleicher Weise Harnsäure zu lösen, und auch von His sind diese Befunde bestätigt worden.

Wir haben früher gesehen, dass die Harnsäure ein Abkömmling der Nukleinsäure ist. Und jedenfalls hat die Minkowskische Hypothese von der Paarung der Nukleinsäure mit der Harnsäure — Minkowski selbst bezeichnet sie ausdrücklich als eine solche — das Bestechende, dass sie, indem sie annimmt, dass durch diese Paarung „Lösung, Transport und weitere Schicksale der Harnsäure im Organismus bestimmt werden", die Anomalien des Stoffwechsels der Harnsäure bei der Gicht in Beziehungen zu ihrer Muttersubstanz setzt und in letzter Instanz auf Störungen des Nukleinumsatzes zurückführt.

Wie dem aber auch sein mag, für eine mangelhafte Löslichkeit der Harnsäure bzw. ihrer Natriumverbindung im Blute des Gichtkranken ist jedenfalls kein Beweis erbracht. Nach Garrod sollte entweder eine Uebersättigung von Blut oder Gewebssäften mit Harnsäure die Ursache ihrer leichten Ausscheidbarkeit sein oder in andern Fällen eine verminderte Blutalkaleszenz die ungünstigen Lösungsbedingungen verschulden. Beides hat sich als irrig erwiesen: Das Blut des Gichtkranken ist durchaus nicht mit Harnsäure übersättigt, es vermag vielmehr noch reichliche Mengen von Harnsäure zu lösen (Klemperer). Und auch die der Theorie zu Liebe angenommene Verminderung der Blutalkaleszenz existiert in Wirklichkeit nicht: Wie die von zahlreichen Autoren mit verbesserten Methoden, speziell der Löwyschen Titrationsmethode, angestellten Versuche übereinstimmend ergeben, ist die Alkaleszenz gegen die Norm nicht wesentlich verändert, manchmal sogar erhöht.

4. Sind durch die Harnsäure überhaupt für die Gicht charakteristische Erscheinungen veranlasst und welche?

Wir sahen, dass die Anomalien des Harnsäurestoffwelchsels bei der Gicht zum Teil nicht gross, zum Teil, wo sie vorhanden, durchaus nicht für Gicht typisch sind. Man könnte daraus den Schluss ziehen, dass in letzter Reihe die Harnsäure überhaupt in keiner ätiologischen Beziehung zu der Gicht, speziell zu den harnsauren Ablagerungen, stände und manche Autoren haben in der Tat diese Konsequenzen gezogen. v. Noorden und Klemperer plädieren dafür, dass das Primäre die gichtischen, aus unbekannter

Ursache entstehenden und zur Nekrose führenden Entzündungen seien, und dass erst sekundär, teils durch den Kernzerfall der erkrankten Gewebszellen, teils aus dem mit Harnsäure überladenen Blute heraus sich die Harnsäure ablagere.

Nicht ganz so weit ist Ebstein gegangen. Er war der erste, der auf Grund sehr eingehender und grundlegender Studien annahm, dass die Gewebsstörung dem Ausfallen der Urate voranginge und dass in ihr der ursächliche Vorgang zu erblicken sei, indem nur im nekrotischen Gewebe die harnsauren Salze auskristallisierten. Die letzte Ursache der nekrotisierenden Entzündung sieht allerdings auch er in der Harnsäure; dieselbe soll in „gelöster Form" Blut und Gewebe überladen und durch ihre Giftwirkung auf das letztere den Boden für die Nekrosen ebenen.

Neuere Untersucher nun haben die Rolle der Harnsäure als schädlichen Stoff für die Gewebe auf experimentellem Wege festgestellt, und hier wenigstens bewegen wir uns jetzt auf sicherem Boden.

Zunächst wies Riehl nach, dass sich harnsaure Ablagerungen nicht nur im bereits erkrankten Gewebe zu finden brauchten, sondern dass sie auch im gesunden auftreten könnten, ein Befund, der dann von Lichatscheff bestätigt wurde. Teils durch chemische Reizwirkung in gelöstem, teils als Fremdkörper im bereits abgelagerten Zustande erzeugten harnsaure Salze Entzündung und Nekrose.

Das Experiment erwies sich dieser Auffassung günstig. Denn His und Freudweiler gelang es zu zeigen, dass durch Injektionen von sauren harnsauren Salzen lokale entzündliche Erscheinungen hervorgerufen werden können, die schliesslich zum Absterben des Gewebes führen und den Gichtnekrosen sich ähnlich verhalten. Sie kommen zu dem Schlusse, dass die Nekrose jedenfalls nicht im Sinne von Ebstein das Primäre, sondern erst die Folge des Harnsäurereizes ist.

Endlich sind für die Beziehungen der Harnsäure zur Gicht bedeutungsvoll die Untersuchungen von Kionka. Kionka konnte durch fortgesetzte Fütterung mit sehr harnsäurereicher Nahrung, mit Fleisch, bei Hühnern Symptome erzeugen, die an die menschliche Gicht erinnern, an die Gelenkgicht sowohl als an die viszerale. An den Gelenken, wie den serösen Häuten, ferner in den

Nieren traten Uratablagerungen auf. Allerdings ist die Nachprüfung dieser Versuche bis jetzt nicht ganz im Sinne Kionkas ausgefallen[1]) (Minkowski, Watson).

Ein weiteres Eingehen auf die pathologisch-anatomischen Verhältnisse bei der Gicht bzw. auf die Rolle, welche die Harnsäure in den Ablagerungen spielt, würde den Zwecken dieser Darstellung fernliegen. Jedenfalls haben wir allen Grund zu der Annahme, dass die Harnsäure, wie man auch über sie als ätiologisches Moment bei der Gicht denken möge, ein schädlicher Faktor ist, der einen toxischen Reiz für das Gewebe darstellt. Von rein praktischen Gesichtspunkten stellt diese Auffassung in sofern einen grossen Fortschritt dar, als sie unserm therapeutischen Handeln eine Unterlage verleiht. Wir kommen auf diesen Punkt an anderer Stelle zurück.

5. Die anderweitigen Veränderungen des Stoffwechsels bei der Gicht.

Die unbefriedigenden Resultate, welche die allein auf etwaige Anomalien des Harnsäurestoffwechsels gerichteten Untersuchungen ergeben haben, haben zur Folge gehabt, dass man in den letzten Jahren mehr als bisher auch den anderweitigen Stoffwechselvorgängen bei der Gicht seine Aufmerksamkeit geschenkt hat.

Beachtung hat zunächst der Gesamtstickstoffumsatz gefunden.

Vogel und nach ihm Schmoll wiesen zuerst auf die auffallende Tatsache hin, dass bei chronischer Gicht eine verhältnismässig nicht unbedeutende Retention von N konstatiert werden kann, ähnlich wie wir sie sonst nur noch bei Nierenkranken finden.

---

1) Ich habe schon früher der Vermutung Ausdruck gegeben, dass in den Versuchen Kionkas Nierenstörungen, wie sie durch die Extraktivstoffe des Fleisches, namentlich bei so exzessiven Mengen, hervorgerufen werden, eine erhebliche Rolle spielen. In gewissem Sinne bestätigt dies eine Arbeit von Kochmann, der schwere Schädigungen der Nieren und auch der Leber durch Fleischnahrung bei Hunden hervorrufen konnte. Den Zusammenhang zwischen diesen Störungen und der Aetiologie der Gicht denkt er sich derart, dass durch die Nierendegeneration eine mangelhafte Ausscheidung schädlicher Stoffe, insbesondere der Harnsäure stattfinde.

Dabei deckte die Eiweisszufuhr nur annähernd den Bedarf; eine dem Eiweissansatz entsprechende Gewichtszunahme fand nicht statt, im Gegenteil, auch bei sinkendem Körpergewicht machte sich diese Retention geltend.

Die Erscheinung ist in ihrer Bedeutung nicht völlig aufgeklärt. Anhänger der Lehre von einer gestörten Nierenfunktion als ätiologischem Faktor der Gicht könnten darin eine neue Bestätigung derselben erblicken; indessen sind die Ausscheidungen anderer Stoffe nicht gehemmt.

Magnus-Levy hält diese Retention für eine Art Rekonvaleszenzerscheinung. Nach ihm muss man unterscheiden zwischen den Verhältnissen der N-Ausfuhr, wie sie während heftiger Anfälle und solchen, die in anfallsfreien Intervallen, namentlich aber eine Zeitlang nach dem Abklingen derselben herrschen. Die ersteren Perioden zeichnen sich durch einen Stickstoffzerfall aus, der manchmal recht erhebliche Werte erreicht, der auch bei ausreichender Eiweisszufuhr vorkommt, und darum als „toxogen" bezeichnet wird. Dem erhöhten Zerfall folgt dann, wie wir dies gewöhnlich bei Rekonvaleszenten beobachten, eine Retention von Eiweiss. Allerdings ist nicht ganz verträglich mit dieser Auffassung das Missverhältnis, das zwischen Gewichtszunahme und Stickstoffretention herrscht; die letztere kommt, was gegen ihre Natur als Eiweissansatz nach schweren Eiweissverlusten spricht, wie erwähnt, auch bei sinkendem Körpergewicht vor. Wie ferner die Beobachtungen von Kaufmann und Mohr lehren, gibt es Fälle, wo die vermehrte N-Abgabe sicherlich nicht auf Eiweisszerfall, sondern auf der Ausschwemmung retinierter Schlacken beruht. Augenscheinlich ist — darin muss man den genannten Autoren beipflichten — der Eiweissstoffwechsel der Gichtkranken nicht einheitlich zu erklären, und Ansatz und Einschmelzung einerseits, Retention und Ausschwemmung andererseits können sich in verschiedenen Phasen der Krankheit derart kombinieren, dass daraus ein ganz widerspruchsvolles Gesamtbild resultiert.

Dass es sich bei dieser N-Retention etwa um Harnsäurestickstoff handeln kann, lässt sich jedenfalls mit Sicherheit ausschliessen; die Vermehrung der Harnsäure im Blut und Gewebssäften bei Gichtkranken ist viel zu gering, um die für den zurückgehaltenen Stickstoff gefundenen Zahlenwerte plausibel zu erklären.

Allerdings fand Vogt bei Gichtkranken eine gewisse Trägheit des Nukleinstoffwechsels. Im Verhältnis zu einer gesunden Kontrollperson wurde nach nukleinreicher Nahrung (Thymus) bei Gichtkranken die daraus entstammende Harnsäure nur langsam und zögernd ausgeschieden; in der Phosphorsäureausscheidung war kein Unterschied zwischen Gesunden und Arthritikern. Auch Reach konstatierte, dass Gichtkranke auf eine erhöhte Nukleinzufuhr in der Nahrung mit einer viel geringeren Harnsäureausscheidung im Urin reagieren, als Gesunde.

Die Ausscheidung des Ammoniaks erwies sich niemals als erhöht (Camerer, Vogel, Magnus-Levy); eine abnorm grosse Säurebildung ist danach bei der Gicht auszuschliessen.

Was die Nahrungsresorption bei Gichtkranken betrifft, so melden eine Reihe von Autoren Störungen, und zwar nicht nur während des Gichtanfalles, sondern auch während der anfallfreien Zeit. Die Verluste bei der Resorption von Fett und Eiweiss können bis 18 % betragen. Die Kachexie der Gichtkranken erklären sie jedenfalls nicht, denn dafür erweisen sie sich als zu gering. Immerhin handelt es sich dabei um Anomalien der Darmfunktion, die vielleicht nicht unwichtig sind und die auch in dem Auftreten grösserer Mengen von Indikan ihren Ausdruck finden.

Der Gesamtumsatz bei der Gicht war gegen die Norm nicht verändert; wie Magnus-Levy in Respirationsversuchen bei einer Reihe von Gichtkranken zeigte, waren weder während des Gichtanfalles noch sonst die Sauerstoff- und Kohlensäurewerte wesentlich anders, als die Gesunder von gleicher Konstitution.

Eine quantitative Herabsetzung des Gesamtumsatzes, als Ausdruck einer „Verlangsamung des Stoffwechsels“, wie sie in früheren Theorien der Gicht eine so grosse Rolle spielt, besteht also nicht. Wir erwähnten schon früher, dass es überhaupt nicht sowohl quantitative Störungen im allgemeinen Stoffwechsel sind, welche den sog. Konstitutionskrankheiten, insbesondere Gicht, Diabetes, Fettsucht ihren charakteristischen Stempel verleihen, sondern vielmehr qualitative einzelner Vorgänge, so dass es zur Bildung abnormer intermediärer Stoffwechselprodukte kommt. Erst die genauere Kenntnis dieser letzteren wird uns einen tieferen Einblick in die Vorgänge bei der Gicht ermöglichen, während das nur auf

die Harnsäure gerichtete Augenmerk des Forschers doch auf der Oberfläche der Erscheinungen haften bleibt.

Ist somit bisher auch die nicht einseitig auf die Harnsäure gerichtete Untersuchung des Stoffwechsels bei Gichtkranken nicht gerade reich an neuen und fruchtbaren Gesichtspunkten gewesen, so dürfen wir nicht unterlassen zu erwähnen, dass ganz neuerdings veröffentlichte Befunde von F. Müller und Ignatowski möglicherweise einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis dieser rätselhaften Stoffwechselanomalie anbahnen. Dieselben haben zum Gegenstande die qualitativen Veränderungen des Eiweissabbaus bei der Gicht und sie zeigen, dass Aminosäuren, und zwar speziell Glykokoll, daneben auch Asparaginsäure und Leuzin im Harn von Gichtkranken in nicht unbeträchtlicher Menge vorkommen, dass also die normalen Umsetzungen der Aminosäuren zu Harnstoff Schaden gelitten hat. Weitere Untersuchungen werden zu zeigen haben, ob diese Schädigung im Abbau des Eiweissmoleküls, die wir bisher im wesentlichen nur von schweren Lebererkrankungen her kannten, bei der Gicht die Regel darstellt, wie sie ferner mit den gleichsinnigen von den Verf. erhobenen Befunden bei Pneumonie und Leukämie zu vereinen ist — Krankheiten, die wie wir sahen, mit der Gicht das Vorkommen grösserer Mengen von Harnsäure im Blute gemeinsam hatten — und wo das verbindende Glied zu suchen ist, das die Brücke zwischen diesen Störungen in dem Weiterabbau der Aminosäuren bis zu den bisher für charakteristisch gehaltenen Anomalien des Harnsäurestoffwechsels. schlägt.

6. Therapeutische Gesichtspunkte.

Soweit sich dieselben aus den Veränderungen des Stoffwechsels bei der Gicht ergeben — nur diese besprechen wir — fussen wir heute auf einer gefesteteren Grundlage, als noch vor wenigen Jahren. Denn wir besitzen in der Harnsäure einen Angriffspunkt der Therapie. Mag sie auch nicht der Angelpunkt sein, um den sich die ganze Gichtfrage dreht, jedenfalls stellt ihre Anhäufung in abnormer Menge oder an abnormer Stelle oder endlich in abnormer Bindung eine Schädlichkeit für den Organismus dar, die bekämpft werden muss. Gewiss ist in letzter Instanz eine

derartige Therapie keine kausale, sondern nur eine symptomatische. Aber die Verhältnisse liegen bis zu einem gewissen Grade, wie Minkowski mit Recht hervorhebt, ähnlich, wie im Diabetes, wo ja die Hyperglykämie nicht das Wesen der Krankheit darstellt, unsere Behandlung aber in erster Linie die Beseitigung dieses Zustandes anstrebt. Allerdings ist die Aehnlichkeit insofern keine vollkommene, als, wie wir an anderer Stelle auseinandergesetzt haben (cfr. S. 205), die Schonungstherapie des Diabetes gleichzeitig auch die dem Organismus verloren gegangene Fähigkeit der Kohlehydratzersetzung, die die Ursache der Krankheit darstellt, innerhalb gewisser Grenzen wiederherstellt. Bei der Gicht ist die mangelhafte Zerstörung der Harnsäure im Stoffwechsel als Grund der Anomalie doch immer noch mehr eine den Erscheinungen am meisten gerecht werdende Hypothese, als eine wirkliche Tatsache, und darum können wir auch nicht nachweisen, ob die Entlastung des Organismus von seinem Harnsäureüberschuss gleichzeitig auch sein „urolytisches" Vermögen erhöht. Immerhin erscheint aus den oben erwähnten Gründen die Einwirkung auf die Harnsäure zunächst als das wichtigste.

Diese Einwirkung kann auf verschiedenen Wegen angestrebt werden, wie sie in besonders klarer Weise von Minkowski, dem wir in den Hauptzügen folgen, vorgezeichnet sind. Wir können zunächst, gleichsam prophylaktisch, versuchen, die übermässige Bildung von Harnsäure hintanzuhalten, indem wir die Quellen derselben verstopfen, d. h. den Nahrungsanteil, der auf dieselbe von Einfluss ist, nach Möglichkeit beschränken. Wir können weiterhin auch gegen die bereits gebildete Harnsäure vorgehen und zwar indem wir 1. ihre Ausfuhr beschleunigen, 2. die unlösliche Harnsäure in eine lösliche Modifikation umwandeln, 3. endlich die Zerstörung der Harnsäure und ihre Oxydation zu befördern suchen.

1. Die Verminderung der Harnsäureproduktion erreichen wir durch die Zufuhr einer möglichst purinkörperfreien Diät. In dieser Beziehung ist S. 49 das nähere gesagt. Allerdings ist für manche Nahrungsmittel noch zu erweisen, ob sie in gleicher Weise beim Gichtkranken die Harnsäure vermehren, wie beim Gesunden; die meisten Untersuchungen sind bei letzteren vorgenommen. Es ist jedenfalls sicher, dass die Revision der Nahrungsmittel nach

dem Gesichtspunkte, ob sie mehr oder weniger Harnsäure bzw. ihre Vorstufen enthalten, in das Chaos der Gichtdiätetik Ordnung bringt, und manche noch vielfach streng geübte Vorschriften, wie das Verbot der Fette, dadurch unhaltbar werden. Andererseits darf aber die Rücksicht auf die Harnsäurebildung nicht das allein bestimmende in der Diät des Gichtkranken sein. Ganz abgesehen von den durch die Erfordernisse des allgemeinen Stoffwechsels, der Erhaltung der Kräfte, gebotenen Nahrungsmengen darf nicht vergessen werden, dass zwei Organe beim Gichtkranken besonders gefährdet sind, so dass Störungen in denselben auch wieder ihre Rückwirkung auf den arthritischen Prozess äussern: das sind die Nieren und der Magen-Darmkanal. Auf die möglichste Schonung dieser Organe, das Vermeiden von Nierenreizung, sowie von abnormen Gärungen im Darme ist neben dem Harnsäuregehalt der Nahrung besonderes Augenmerk zu richten.

Allerdings können wir in der Hauptsache die Bildung der Purinkörper nur insoweit herabsetzen, als dabei die Nahrungskomponente derselben in Betracht kommt. Zwar wird manchen Mitteln (Chinin, Chinasäure u. dgl.) auch eine die Nukleinzersetzung vermindernde Wirkung zugeschrieben, bei manchen, wie dem Chinin, dieselbe mit einer gleichzeitigen Verringerung der Leukozytenzahl des Blutes in Beziehung gebracht. Indessen fehlen noch eingehende Untersuchungen darüber, wie derartige Mittel bei Gichtkranken mit einer an Purinkörpern völlig freien Diät wirken, ob in der Tat der im Organismus selbst entstehende endogene Anteil dabei eine Beeinflussung erfährt. Aus den bis jetzt vorliegenden, die neuen Anschauungen über Harnsäurebildung grossenteils noch nicht berücksichtigenden Versuchen ist ein sicherer Schluss nicht zu ziehen.

2. Die im Organismus bereits gebildete Harnsäure aus dem Körper herauszuschaffen, erscheint von vornherein als eine unschwer zu erfüllende Indikation. Nur ist der Indikator dafür, die Vermehrung der im Urin erscheinenden Harnsäure kein sicherer. Denn es ist unschwer einzusehen, dass eine solche ebensowohl einer Vermehrung der Harnsäurebildung, die wir bekämpfen, als einer gesteigerten Ausschwemmung, die wir anstreben, ihre Ursache verdanken kann.

Im wesentlichen stehen uns, um die Harnsäureausfuhr zu steigern, alle diejenigen Mittel zu Gebote, mit denen wir auch sonst die Nieren zu einer vermehrten Sekretionstätigkeit anregen, feste Bestandteile aus dem Körper herausspülen. Nur muss mit Rücksicht darauf, was oben über die Gefährdung der Nieren gesagt ist, eine zu starke Inanspruchnahme des Organs, etwa durch Diuretica, welche die Nierenepithelien reizen, vermieden werden. Wir erreichen mit einer vorsichtigen Diurese bei der Gicht auch, dass eventuelle Schlacken des Stoffwechsels, die bei geschwächter Nierenfunktion zurückgehalten werden, auf diese Weise ebenfalls aus dem Körper entfernt werden.

Wir können, wie wir früher gesehen, auch die Möglichkeit nicht ganz von der Hand weisen, dass die Störung der Nierenfunktion bei der Gicht nicht sowohl eine allgemeine ist, als vielmehr eine spezifische, die nur die Ausscheidung der Harnsäure innerhalb gewisser Grenzen gestattet. Diese eventuelle spezielle funktionelle Störung des Nierenepithels zu beseitigen, besitzen wir vor der Hand kein Mittel, wie es uns z. B. bezüglich der Ausscheidung mancher Salze in gewissen Diureticis, wie dem Diuretin, zu Gebote steht.

Ob unter Umständen der angestauten Harnsäure auch andere Abfuhrwege als durch die Nieren eröffnet werden könnten, steht noch dahin, liegt aber durchaus nicht ausserhalb des Bereiches der Möglichkeit. Für den Darm, der dabei hauptsächlich in Frage kommt, ist jedenfalls soviel nachgewiesen, dass der Gehalt der Fäzes an Nukleinen kein ganz unbedeutender ist. Untersuchungen darüber bei der Gicht, speziell auch unter dem Einflusse von Abführmitteln, sind jedenfalls sehr erwünscht.

3. Die Verbesserung der Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure, die Umwandlung aus einer schwer löslichen Verbindung, die sich in den Gichtherden ablagert, in eine in den Gewebssäften gelöste Form, bietet, so zweckmässig sie theoretisch erscheint, in der Praxis die grössten Schwierigkeiten. Weder ist es möglich, die Gewebssäfte selbst derart zu beeinflussen, dass sie grösseren Harnsäuremengen Raum gewähren — die Alkaleszenzerhöhung des Blutes, die man zu diesem Zwecke angestrebt hat, ist selbst durch Zufuhr grosser Mengen von Alkalien nicht zu erzwingen —, noch hat sich die Fähigkeit mancher Basen, mit der

Harnsäure leicht lösliche Salze im Reagenzglas zu bilden, auch für den Organismus selbst bewährt.

Minkowski legt für die Lösung der Harnsäure der Nukleinsäure eine besondere Bedeutung bei. Wenn auch die Einführung derselben direkt zu therapeutischen Zwecken noch besonderen Schwierigkeiten unterliegt, einmal weil damit ja zunächst eine Vermehrung der Harnsäurebildner verbunden ist und dann, weil bis jetzt kein Weg gangbar erscheint, sie unzersetzt bis zu den Stellen zu bringen, wo sie ihre Wirksamkeit der Harnsäurelösung entfalten kann, d. h. also bis zu den harnsauren Ablagerungen selbst, so kann andererseits die Beeinflussung des Nukleinstoffwechsels durch die Nahrung indirekt für die Lösung der Harnsäure von Bedeutung sein und damit auch die Nahrung selbst harnsäurelösend wirken. Dass Harnstoff die Löslichkeit der Harnsäure erhöht, wissen wir; — manche Autoren haben aus diesem Umstande sogar die Empfehlung einer besonders eiweiss-, und an Fleisch reichen Nahrung für den Gichtkranken ableiten wollen! Ueber die aus dem intermediären Nukleinstoffwechsel hervorgehenden Substanzen ist allerdings viel zu wenig bekannt, als dass vorläufig eine Beeinflussung derselben durch die Art der Nahrung möglich wäre.

4. Eine mangelhafte Zersetzung der Harnsäure im intermediären Stoffwechsel haben wir früher als diejenige Hypothese erklärt, die insofern noch die meiste Beachtung verdient, als sie die Gicht hinsichtlich ihrer Entstehung in eine gewisse Parallele zu denjenigen Krankheiten setzt, mit denen sie auch klinisch eine Verwandtschaft zeigt, wie Fettsucht und Diabetes.

An Bestrebungen, diese Anschauungen der Therapie nutzbar zu machen, hat es naturgemäss nicht gefehlt, schon zu einem Zeitpunkte, wo sie weniger klar ausgesprochen waren und man nicht nur in einer mangelhaften Zerstörung eines einzigen Stoffes, sondern in einer Verlangsamung des Stoffwechsels überhaupt das Wesen der Gicht und verwandten Krankheiten erblickte.

Um die Oxydationsgrösse überhaupt zu steigern, besitzen wir eine Reihe von Massnahmen, die zum Teil schon besprochen sind, zum Teil noch an anderer Stelle im Zusammenhange erörtert werden: Aktive und passive Muskelbewegungen, Einwirkung von Wasser und Luft, gewisse vom Körper selbst gelieferte Produkte

u. dgl. mehr. Aber von keiner dieser Massnahmen ist sichergestellt, dass sie gerade auf die weitere Oxydation der Harnsäure von Einfluss sind: Bald wird nach ihnen eine vermehrte Harnsäureausfuhr gefunden, bald vermisst, und auch im ersten Falle ist ja dadurch allein noch nicht der Nachweis einer gesteigerten Verbrennung von Harnsäure erbracht.

5. In neuester Zeit hat man auch der Resorption der Harnsäure aus den Uratherden Aufmerksamkeit geschenkt und gefunden, dass dabei zellige Elemente eine grosse Rolle spielen. Die Harnsäure wird von den Phagozyten aufgenommen, um schliesslich immer mehr unsichtbar zu werden, wahrscheinlich durch dem Zellkern angehörige Substanzen in Lösung zu gehen (His und Freudweiler, Litten). Es wäre jedenfalls nicht unmöglich, diesen natürlichen Heilungsvorgang auch künstlich nachzuahmen, eine möglichst starke Emigration von zelligen Elementen, eine artefizielle Leukozytose anzuregen, um auf diese Weise die Zahl der Phagozyten zu vermehren und die Abfuhr, in letzter Instanz auch die Lösung der Harnsäure zu erreichen. Zwar erwächst auch hier wieder die Schwierigkeit, die Leukozytenanhäufung gerade an der Ablagerungsstätte der Harnsäure zu erzielen, und darum erscheint die Applikation von entzündungserregenden Stoffen per os, subkutan, auch intravenös nicht gerade aussichtsvoll. Mehr Nutzen verspricht dagegen die lokale Anwendung derartiger Mittel, und es ist möglich, dass eine Reihe empirisch längst angewandter Massnahmen, wie heisse Bäder u. dgl., bei Gichtherden, welche von der Oberfläche nicht zu entfernt liegen, auf diesem Wege ihre praktisch unleugbare Wirkung entfalten.

6. Soeben erschienene Untersuchungen von Kionka, die nur ganz kurze Berücksichtigung finden können, lenken die Aufmerksamkeit auch auf Störungen in der Leber als Ursache der Gicht, bestehend im Ausfall oder der Beschränkung der Tätigkeit des daselbst wirksamen „harnstoffbildenden“ Fermentes. Dadurch würde es zu der oben erwähnten Ansammlung von Vorstufen des Harnstoffs, speziell von Glykokoll, im Körper des Gichtkranken kommen. Das Glykokoll aber ist — nach Reagenzglasversuchen — imstande das Ausfallen von Uraten zu befördern. Interessant ist nun, dass (ebenfalls nach Kionka) unsere hauptsächlichsten Gichtmittel, die Salizylsäure, die Chinasäure und das Kol-

chizin eine spezifische Einwirkung auf die Leberzelle entfalten und stark gallentreibend wirken.

7. Weniger ist über die therapeutischen Aufgaben zu sagen, die die Berücksichtigung des allgemeinen Stoffwechsels bei der Gicht dem Arzte stellt. Da die Untersuchung desselben keinerlei Anhaltspunkte für eine Herabsetzung oder Steigerung der Oxydationen ergibt, so braucht auch das Kostmass der Nahrung von dem eines Gesunden nicht allzuweit verschieden zu sein. Ein Uebermass wird man vermeiden, schon der Beziehungen wegen, die die Gicht zu Krankheiten hat, die auf dem Boden einer zu üppigen Lebensweise entstehen, wie die Fettleibigkeit; andererseits aber auch nicht zu einer Unterernährung greifen, um den Kräftezustand nach Möglichkeit zu erhalten.

Dass man in dem Speisezettel des Gichtkranken dem Eiweiss keinen allzu hohen Platz anweisen und sich an der unteren Grenze der notwendigen Zufuhr desselben halten wird, liegt aber nicht nur an dem hohen Gehalt desselben an Purinkörpern, denn dieser trifft ja, wie wir früher sahen, nicht alle Eiweissträger gleichmässig. Mehr noch werden die Erfahrungen, die man mit der Neigung der Gichtkranken zu Stickstoffretentionen gemacht hat, zumal im Hinblick auf die gefährdete Nierenfunktion, und vielleicht auch die Rücksicht auf die Leber, dazu mahnen, die eiweisszersetzenden Kräfte im Körper des Gichtkranken nicht zu schroff anzuspannen.

VI. Kapitel.

Einige seltene Stoffwechselkrankheiten.

a) Die Alkalptonurie.

Wir verstehen unter der Alkalptonurie eine Stoffwechselanomalie, bei welcher der ursprünglich hell entleerte Urin nach längerem Stehen an der Luft dunkel wird, und schliesslich völlig schwarz aussieht. Durch Zusatz von Alkali tritt die Dunkelfärbung sofort ein[1]. Er reduziert Fehlingsche Lösung, nicht aber Nylanders Reagens; optisch ist er inaktiv und gibt auch die übrigen Zuckerproben nicht.

Die Affektion, die bei Individuen auftreten kann, die im übrigen das Bild völliger Gesundheit bieten, ist keine so ganz seltene; Garrod konnte vor kurzem über 31 derartige Fälle berichten.

Das Wesen der Alkaptonurie ist von Baumann und Wolkow in der Ausscheidung der sogenannten Homogentisinsäure (Dioxyphenylessigsäure) erkannt worden; daneben tritt, allerdings nicht in allen bisher untersuchten Fällen, Uroleuzinsäure (Dioxyphenylmilchsäure) auf (Huppert und Kirk, Langstein und Meyer). Diese aromatischen Säuren sind im normalen Stoffwechsel weiter verbrannte Abkömmlinge des Eiweisses und wir haben danach in der Alkaptonurie eine Anomalie des intermediären Eiweissstoffwechsels vor uns.

Bewiesen wird diese Annahme durch die Abhängigkeit, welche das Auftreten der Alkaptonsubstanzen von dem Eiweiss der Nahrung zeigt. Verfütterten Baumann und Wolkow das zu

---

1) Daher auch der Name (Alkali — *κάπτειν* = an sich reissen).

ihrer Zeit hauptsächlich bekannte Spaltprodukt des Eiweisses, das Tyrosin, so trat eine deutliche Zunahme der reduzierenden Substanz im Urin auf; mitunter, wie bei Baumann und Wolkow und Mittelbach erschien sogar das ganze per os gegebene Tyrosin als Homogentisinsäure im Harn. Andere aromatische Säuren, die dem Tyrosin nahe stehen, haben bis jetzt eine derartige sichere und konstante Wirkung allerdings nicht gehabt, mit Ausnahme des Phenylalanin's (Langstein und Falta, Neubauer und Falta).

Bei eiweissreicher Kost ist beim Alkaptonuriker die Ausscheidung der Homogentisinsäure hoch (zwischen 4 und 5 g pro die in den Versuchen von Baumann und Wolkow, Mittelbach, Ogden; etwas geringer bei Embden und Stier).

Sie sinkt bei vegetabilischer Kost auf etwa die Hälfte; aber sie ist auch im Hunger noch so hoch, dass sie nicht aus dem Nahrungseiweiss allein hergeleitet werden kann, sondern dass ein beträchtlicher Teil auch aus zerfallendem Körpereiweiss stammen muss. Durch Eiweisskörper, die sehr tyrosinreich sind, wie Kasein und Plasmon konnte sie bis auf das doppelte gesteigert werden (Langstein und Meyer); die Zugabe verschiedener reiner Eiweisspräparate zu der konstanten Kost bewirkte eine Zunahme der Alkalptonsubstanzen, die annähernd mit dem Gehalt der Eiweisspräparate an den oben erwähnten Alkaptonbildnern (Tyrosin und Phenylalanin) übereinstimmt.

Wenn somit über die Art der Störung, eine Anomalie in dem intermediären Eiweissabbau, kein Zweifel herrschen kann, so harrt dagegen die Frage nach dem Ort derselben noch einer befriedigenden Lösung.

Baumann verlegte denselben in den Darm; er nahm an, dass durch spezifische bakterielle Prozesse der Umbau des Tyrosins in die Homogentisinsäure vollzogen wird. Indessen sprechen dagegen schwerwiegende Gründe: Solche spezifische Bakterien sind bis jetzt nicht aufgefunden; auch haben Mittel, welche die Fäulnis im Darm bekämpfen und die Darmbakterien abtöten, auf die Ausscheidung der reduzierenden Substanz beim Alkaptonuriker keinen Einfluss.

Weiterhin hat Falta nachgewiesen, dass die Bluteiweisskörper des Alkaptonurikers durchaus nicht weniger Tyrosin oder Phenyl-

alanin enthalten, als beim Gesunden. Das müsste aber der Fall sein, ja sie müssten sogar frei davon sein, wenn die Störung im Darmkanal selbst oder bei der Resorption zu suchen wäre.

Es entspricht der heutigen Auffassung mehr, eine spezifische Störung des Eiweissabbaues anzunehmen, die in den Geweben liegt. Garnier und Voisin haben die Ansicht ausgesprochen, dass die Alkaptonbildung überhaupt ein normaler Vorgang sei und nur die Alkaptonausscheidung eine Anomalie; würde wenig Säure gebildet, so würde sie zerstört; bei quantitativ vermehrter Bildung dagegen würde sie ausgeschieden. Man kann jedenfalls mit Mittelbach noch einen Schritt weiter gehen und annehmen, dass durch eine vorläufig noch unbekannte Ursache, vielleicht durch Verlust eines Enzyms, die Zerstörungsfähigkeit für die Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker aufgehoben sei. Freilich fehlen noch genauere Untersuchungen darüber, ob in der Zerstörung per os aufgenommener Homogentisinsäure beim Gesunden und beim Alkaptonuriker prinzipielle oder bloss graduelle Differenzen bestehen.

Jedenfalls würden sich mit der Annahme, dass die Alkaptonurie eine Oxydationshemmung für gewisse im intermediären Stoffwechsel entstehende normale Abbauprodukte des Eiweisses darstellt, manche Eigentümlichkeiten dieser Störung am besten vereinigen lassen: Vor allem das familiäre Auftreten, das sie mit der Zystinurie gemeinsam hat und daneben auch das Vorkommen einer zeitweisen Alkaptonurie bei den verschiedensten Affektionen (Diabetes, Tuberkulose, Pyonephrose), wie es Slosse, Moraszewski, Geyger u. a. beschrieben haben. Während in den Fällen ersterer Art dauernd das Vermögen fehlt, Homogentisinsäure zu zersetzen, kann es unter dem Einflusse schwächender Krankheiten auch temporär zu einem derartigen Verluste kommen, der Organismus nach einiger Zeit aber diese Fähigkeit wieder erlangen, die Aminosäuren in normaler Weise weiter zu zersetzen, eben nicht, wie während der Alkaptonurie, an einem bestimmten Punkte, über den auch in der Norm die Verbrennung erfolgt, Halt zu machen.

Das Wesen der Alkaptonurie kann also kurz dahin präzisiert werden, dass sie eine Hemmung normaler Vorgänge des Eiweissstoffwechsels ist. Es werden keine abnormen Stoffwechselprodukte bei der Eiweissspaltung gebildet, abnorm ist nur ihr Stehenbleiben

und ihre Ausscheidung auf einer Zwischenstufe der Verbrennung, und zwar auf der untersten Stufe des Abbaues der aus dem Eiweiss stammenden aromatischen Aminosäuren.

b) Die Zystinurie.

Wie die Alkaptonurie stellt auch die Zystinurie eine Anomalie des intermediären Eiweissstoffwechsels dar. Man versteht darunter das Auftreten eines schwefel- und stickstoffhaltigen Produktes, des Zystins, im Harn, das häufig mit Beschwerden seitens der Träger nicht verbunden ist, so dass die Anomalie nur zufällig entdeckt wird, während es allerdings nicht selten zu Zystinablagerungen und zur Steinbildung im Organismus kommt.

Auch unter normalen Verhältnissen wird Zystin im intermediären Eiweissstoffwechsel gebildet. Aber es wird für gewöhnlich weiter oxdiert, teils in der Hauptsache zu Schwefelsäure, teils zu dem sogenannten nichtoxydierten Schwefel. Findet eine Hemmung dieser Oxydation statt, tritt also Zystin auf, dann muss die Menge des andern Harnschwefels abnehmen. Das ist in der Tat für die höchste Oxydationsstufe, die Schwefelsäure, nachgewiesen. Von Interesse ist die Frage, ob noch eine anderweitige Störung des Eiweissstoffwechsels existiert. Nach Leo wird derselbe von den Faktoren, die für ihn von Bedeutung sind, beim Zystinuriker nicht anders beeinflusst, wie beim Gesunden, zeigt wenigstens keine grobe Abweichung. Indessen konnten doch neuerdings Löwy und Neuberg nachweisen, dass der Eiweissabbau in solchen Fällen nicht in der gewöhnlichen Weise erfolgt; die Monoaminosäuren, wie Tyrosin etc., d. h. also Produkte, über die er unter normalen Verhältnissen geht, werden nicht so verwertet, wie beim Gesunden, wenigstens bei ihrer Verfütterung, ohne dass allerdings normaler Weise Aminosäuren vom Zystinuriker ausgeschieden werden.

Verfüttert man Zystin selbst, so lässt es sich nach Tierversuchen von Blum weder bei der Darreichung per os noch auf subkutanem Wege im Harn nachweisen, während es eine deutliche Vermehrung des ausgeschiedenen Schwefels bewirkt. Beim zystinkranken Menschen ergab sich nach Löwy und Neuberg ein

merkwürdiger Widerspruch: Steinzystin wurde verbrannt, während aus Eiweiss dargestelltes Zystin nicht ausgenutzt wurde.

Das eigentliche Wesen der Zystinurie bzw. ihre Ursachen sind uns bis jetzt noch fremd. Auch durch den Befund von Baumann, wonach bei derartigen Kranken im Harn und Fäzes Diamine, Putreszin und Kadaverin, gefunden werden, die der Darmfäulnis ihre Entstehung verdanken, ist ihr Verständnis uns noch nicht erschlossen.

Denn dieser Befund ist zwar von einer Reihe von Forschern (Brieger und Stadthagen, Simon u. a.) bestätigt, indessen haben manche Autoren ihn nicht so konstant erheben können. So haben Cammidge und Garrod bei 30 Untersuchungen eines Falles von Zystinurie nur zweimal Diamine gefunden, in den übrigen Malen wurden sie vermisst; auch Moreigne ist ihr Nachweis nicht geglückt.

Und selbst wenn das Nebeneinander von Zystinurie und Diaminurie eine ständige Erscheinung wäre, so spricht dies noch nicht für einen kausalen Zusammenhang. Dieselben Bedenken, die wir gegen die Auffassung der Alkaptonurie als einer durch spezifische bakterielle Prozesse im Darm hervorgerufenen Affektion erhoben haben, gelten auch für die Zystinurie.

Vielleicht gewähren die oben erwähnten Untersuchungen von Löwy und Neuberg einen intimeren Einblick in das Wesen dieser interessanten Stoffwechselanomalie. Danach würde die Zystinurie in einer nach der Natur des Falles allerdings graduell verschiedenen Störung des Aminosäurenstoffwechsels bestehen, die in ihren schwersten Fällen bis zu dem Auftreten von Diaminen, dem Ausdruck einer weit vorgeschrittenen Anomalie des Aminosäurenstoffwechsels, führt. Gerade Untersuchungen an Zystinurikern würden berufen sein, wichtige Fragen über den Abbau des Eiweisses, über seine Aufspaltung in kristallinische Produkte zur definitiven Entscheidung zu bringen.

c) Die Oxalurie und die Phosphaturie.

Das klinische Bild der beiden unter diesen Namen bezeichneten Störungen ist kein derart abgegrenztes, dass man dabei

wirklich von einer Stoffwechselkrankheit sui generis sprechen könnte. Da sie jedoch nicht ohne praktisches Interesse sind, sollen sie wenigstens eine kurze Darstellung finden.

Die Oxalurie.

Man versteht darunter gewöhnlich das Auftreten von zahlreichem oxalsaurem Kalk im Harnsediment. Indessen spräche dies allein noch nicht für eine vermehrte Bildung von Oxalsäure im Stoffwechsel, sondern diese würde nur durch den direkten chemischen Nachweis der Oxalsäuremengen erschlossen. Das ist allerdings in den wenigsten Fällen von „Oxalurie" auch wirklich geschehen.

Wenn wir von den Fällen „alimentärer" Oxalurie absehen, die bei Zufuhr von den früher erwähnten Oxalsäurebildnern in der Nahrung eintritt, und die ebensowenig eine Stoffwechselkrankheit darstellt, als etwa die alimentäre Glykosurie, so würden nur solche Fälle für uns in Betracht kommen, bei denen im intermediären Stoffwechsel, endogen, Oxalsäure in abnormer Menge gebildet wird. Das ist für manche Zustände beschrieben, deren gemeinsames Symptom, die Dyspnoe, der Sauerstoffmangel ist; indessen stellt hier die Oxalurie doch nur einen verhältnismässig unwesentlichen Nebenbefund dar.

Wichtiger sind diejenigen Fälle, in denen bei einer bereits vorhandenen Stoffwechselstörung, nämlich dem Diabetes, Oxalurie vorkommt und zwar in einer merkwürdigen Wechselbeziehung, so zwar, dass mit Fehlen der Zuckerausscheidung die Oxalurie steigt und vice versa fällt (Cantani, Fürbringer, Naunyn u. a.). Man hat bei solchen Befunden direkt von einer „vikariierenden Oxalurie" gesprochen und es lag natürlich nahe, dieselbe zu der Anomalie des Kohlehydratabbaues in Beziehung zu bringen, und aus der mangelhaften Verbrennung des Zuckermoleküles auch die Oxalsäure hervorgehen zu lassen. Im Tierexperiment scheint in der Tat Oxalsäure auf dem Umwege über die Glukuronsäure aus dem Zuckermolekül abzustammen (P. Mayer). Beim Menschen ist das bisher nicht nachgewiesen. Weder geht in der Norm Oxalsäure aus Kohlehydraten hervor (Mills, Lüthje, Stradomski), noch ist beim Diabetes die Oxalsäureproduktion gesteigert (Luzzatto). Nach Luzzatto handelt es sich in allen Fällen, wo derartiges beschrieben worden ist, nur um die Wirkungen reiner Fleischkost,

die die Zuckermenge herabdrückt, als hauptsächlicher Oxalsäurebildner dagegen die Oxalsäureausscheidung in die Höhe schnellen lässt; die Oxalsäureentstehung beim Diabetiker aus mangelhafter oder gestörter Zuckeroxydation abzuleiten, hat man kein Recht.

Bis jetzt ist also noch kein sicherer Beweis für das Vorkommen von Oxalurie auf dem Boden einer Stoffwechselstörung geliefert; was sonst, namentlich von italienischen Autoren, als klinische Begleiterscheinung der Oxalurie beschrieben wird, ist so vager Natur und mit dem Heer der neurasthenischen Zeichen so übereinstimmend, dass kein Grund vorliegt, sie als einen besonderen Symptomenkomplex abzugrenzen.

Die Phosphaturie.

Die Phosphaturie besteht in der Entleerung eines trüben Harnes ohne Zeichen ammoniakalischer Zersetzung, aus dem sich sofort ein Sediment von Phosphatkristallen abscheidet. Der Harn zeigt dabei einen verminderten Aziditätsgrad und ein Fehlen der sauren Phosphate. Ebenso, wie bei der Oxalurie, könnte man auch bei der Phosphaturie nur dann von einer Stoffwechselstörung sprechen, wenn dieselbe nicht auf alimentäre Einflüsse erfolgt, sondern unabhängig von der Nahrung auftritt. Man kann sich dann zunächst vorstellen, dass sie die Folge einer herabgeminderten Blutalkaleszenz ist, dass also ein alkalischeres Blut, als sonst, an die Nieren herantritt. Nachgewiesen ist indessen diese Verminderung der Blutalkaleszenz noch nicht. Ebensowenig gibt uns auch einen Schlüssel für das Verständnis des rätselhaften Zustandes seine Kombination mit nervösen Störungen, sei es besonderer, namentlich der Genitalsphäre, sei es solcher allgemeiner Natur. Für die Annahme einer „nervösen Störung der Nierensekretion", die zu einer Verringerung der Ausscheidung saurer, zu einer Vermehrung von alkalischen Produkten führt, fehlt jedenfalls bis jetzt der Beweis.

Neue Gesichtspunkte für das Wesen der Phosphaturie eröffnen möglicher Weise die Beziehungen zum Kalkstoffwechsel, wie sie durch Soetbeer und Tobler aufgefunden worden sind. Es zeigte sich nämlich die Kalkausscheidung durch den Urin ausserordentlich vermehrt, während die Ausfuhr auf dem gewöhnlichen Abfuhrwege, nämlich dem Darm, in demselben Masse vermindert

war. Die Autoren sind danach geneigt, die primäre Störung bei der Phosphaturie in den Darm zu verlegen und in einer behinderten Kalkausscheidung auf dem physiologischen Wege die Ursache der Phosphaturie zu erblicken. Die Vermehrung der Kalkausscheidung im Harn ist danach die Ursache der Sedimentbildung und man spricht nach Tobler besser von einer „Kalziarurie“ als einer Phosphaturie.

Mit dieser Theorie steht wenigstens im Einklange, dass bei einer „Schonungsdiät“, der Zufuhr kalkarmer Nahrung, die Anomalie im Harn verschwand. Jedenfalls würden wir danach in der Phosphaturie weniger eine Stoffwechsel-, als vielmehr eine Sekretionsstörung zu sehen haben, deren Ort nur nicht, wie man bisher angenommen hat, in der Niere liegt, sondern im Darm.

VII. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei Blutkrankheiten.

Die Veränderungen, die der Stoffwechsel durch Erkrankungen des Blutes erleidet, sind, namentlich so lange in der Stoffwechselpathologie die Ergebnisse von Tierversuchen ausschlaggebend waren, bei weitem überschätzt worden. Erst die Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass eingreifende Abweichungen von der Norm dabei selten oder gar nicht vorkommen und dass dieselben im allgemeinen verhältnismässig geringfügigerer Natur sind, als man erwarten sollte. Da die Momente von Seiten des Blutes, die dabei von Bedeutung sind, oder sein können; nämlich Blutverluste, Hämoglobinverarmung, Verminderung der Zahl der roten und Vermehrung der weissen bei den verschiedenen Erkrankungen des Blutes dieselben sind, und dabei nur graduelle und keine prinzipiellen Unterschiede obwalten, so sind auch die Differenzen in der Beeinflussung des Stoffwechsels bei den einzelnen Affektionen mehr quantitativer als qualitativer Art. So wenig für die pathognomonische oder ätiologische Betrachtungsweise eine einfache gutartige Anämie mit einer perniziösen oder Leukämie gemein hat, für die blosse Schilderung der Stoffwechselverhältnisse, die sich nicht in Details verlieren will, sondern sich mit einem summarischen Ueberblick begnügt, erscheint es nicht notwendig, eine nach den einzelnen Krankheitsbildern von vornherein gesonderte Darstellung zu wählen. Wir werden im Verlauf derselben Gelegenheit haben, auf die Unterschiede im einzelnen hinzuweisen.

I. Der Gesamtstoffwechsel bei Blutkrankheiten.

Lange Zeit hat die Klinik die Vorstellung beherrscht, dass unter dem Einflusse anämischer und anämisierender Prozesse mit der ihnen gemeinsamen Herabsetzung der Sauerstoffträger im Blute auch eine verminderte Sauerstoffzufuhr zu den Geweben verbunden sei, dass infolge dessen eine Erschwerung der Oxydationen stattfände und die Gesamtzersetzung sich auf ein niedrigeres Niveau einstelle. Diese Auffassung erschien besonders berechtigt, als Bauer im Tierversuche nachgewiesen hatte, dass akute Anämien nach profusen Blutverlusten (beim Hunde) die Oxydationen erniedrigten. Zwar sind spätere Versuche anderer Autoren, insbesondere von Gürber, nicht in dem gleichen Sinne ausgefallen; aber auch ohne diesen Widerspruch könnten die Versuche von Bauer nicht einfach auf die anämischen Prozesse beim Menschen übertragen werden, weil es sich im ersten Falle um eine ganz akut enstehende Blutarmut durch Verminderung der Blutmenge handelt, im letzteren dagegen um allmählich einsetzende chronische Veränderungen, die, wie von vornherein zu erwarten ist, dem Organismus auch ein allmähliches Anpassungsvermögen gestatten.

In der Tat haben die Untersuchungen an blutkranken Menschen auch toto coelo andere Verhältnisse ergeben, als in den Tierversuchen Bauers.

Das Verdienst, die ältere Lehre von der Herabsetzung der Oxydationen bei Anämien beseitigt zu haben, gebührt F. Kraus.

Kraus fand bei Untersuchungen des respiratorischen Stoffwechsels verschiedener Arten von Anämien denselben stets hoch. Bei Chlorose lagen die Werte für den Sauerstoffverbrauch auf das Körperkilo berechnet zwischen 5,11 und 5,68. Bei sekundären und perniziösen Anämien zwischen 4,12 und 5,94. Das sind Werte, die nach Kraus an der obern physiologischen Grenze liegen, jedenfalls den Gedanken an eine Herabsetzung des Gaswechsels nicht aufkommen lassen. Ferner konnte Kraus feststellen, dass sich nicht nur der Ruhegaswechsel Anämischer von dem Gesunder so gut wie gar nicht unterschied — neben den quantitativen fehlen auch

qualitative Abweichungen, wie das Verhalten des respiratorischen Quotienten bewies —, sondern dass die Einwirkung verschiedener ihn beeinflussender Faktoren sich bei beiden Kategorien von Individuen in der gleichen Richtung bewegte. Sowohl bei Nahrungsaufnahme, als auch bei Muskelarbeit erwies sich die Oxydationsgrösse selbst schwer anämischer Personen einer bedeutenden Erhöhung fähig.

Von andern Autoren sind die Befunde von Kraus mehrfach bestätigt worden. Kein einziges Resultat liess sich im Sinne eines erniedrigten Gaswechsels verwerten, manche sogar in dem eines erhöhten. So fand Bohland bei Chlorose einmal einen Sauerstoffverbrauch von 4,62, das andere Mal von 5,3 pro Kilo: Also Zahlen, die die Norm entschieden übersteigen, während allerdings bei Thiele und Nehring die Zahlen mit 3,47, 3,15 und 3,38 pro Kilo noch innerhalb der Breite der Norm liegen. Man muss dabei berücksichtigen, dass es sich um Personen mit gutem Fettpolster, wie dies bei Chlorose ja recht häufig, handelte, und dass in Wirklichkeit die Energie der Oxydationsprozesse sich bei fetten Personen höher erweist, als dies der auf das Körperkilo berechnete Verbrauch anzeigt.

Bei sekundärer und perniziöser Anämie finden Thiele und Nehring einen Sauerstoffverbrauch, der zwischen 3,95 und 5,28 liegt. Noch höher sind die Werte von R. Mayer bei einer durch Darmparasiten bedingten Anämie (4,78—6,28). Magnus-Levy endlich berichtet über einen Fall von schwerer Anämie, in welchem der Sauerstoffverbrauch zuerst 4,26 pro Körperkilo betrug und bei fortschreitender Besserung der subjektiven und objektiven Erscheinungen keine Erhöhung, sondern umgekehrt eine Erniedrigung (auf 3,83) zeigte.

Bei der Leukämie hatten schon vor mehr als 3 Dezennien Voit und Pettenkofer gezeigt, dass der Gesamtumsatz sich nicht anders verhielt als in der Norm. Neuerdings ist durch Kraus und Chvostek, Bohland, Stüve, Magnus-Levy sogar eher eine, wenn auch geringe Steigerung gefunden worden.

Jedenfalls ist das vorliegende Material zahlreich und eindeutig genug, um den von Kraus aufgestellten Satz zu bestätigen, dass die Grenze, innerhalb deren Verarmung an zirkulierendem Sauer-

stoff auch wirklich von einem Sinken des Sauerstoffverbrauches in den Geweben gefolgt wird, in den klinisch beobachteten Fällen von Anämien, jedenfalls in ihrer grossen Mehrzahl, tatsächlich nicht erreicht wird.

Im Gegenteil, es ist sogar gewöhnlich noch eine geringe Steigerung des Gaswechsels, wenigstens in der Ruhe, zu konstatieren. Dieselbe mag zum Teil darin ihre Erklärung finden, dass die Ansprüche an die Arbeit des Herzens und an die Atmung bei anämischer Blutbeschaffenheit grössere sind, und dass dieser Mehrbedarf in dem erhöhten Sauerstoffverbrauch sich geltend macht. Für die Chlorose ist nach von Noorden auch noch der Umstand in Betracht zu ziehen, dass sie nicht selten mit vergrösserter Schilddrüse vergesellschaftet ist, und dass die erhöhte Schilddrüsentätigkeit die Oxydationen zu vermehrter Intensität anfacht. Wenn nun der anämische Organismus seinen Stoffwechsel in normaler Weise aufrecht erhält, trotzdem nachweislich im Blute der Sauerstoffgehalt gegenüber dem Gesunden herabgesetzt ist, so muss er über Ausgleichsvorrichtungen verfügen. Nach Mohr liegen dieselben einmal in einer sehr hohen Bindungsfähigkeit, die das Hämoglobin bei Anämischen für den Sauerstoff besitzt; daneben spielt eine grosse Rolle die vermehrte Ausnutzung des Sauerstoffs in den Geweben und endlich Veränderungen in der Blutzirkulation, eine bei Anämischen bedeutend erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

Uebrigens würde man, wollte man nur nach den Bestimmungen des Gaswechsels in der Ruhe beurteilen, ob und inwieweit die Verbrennungen bei Anämischen geschädigt sind, doch ein falsches Bild bekommen. Die richtige Abschätzung derselben bzw. die Feststellung, ob die Regulationsmechanismen gegenüber den verschiedenen Anforderungen an den Stoffverbrauch in derselben Breite der Akkommodation arbeiten, wie beim gesunden, ist nur auf dem Wege zu gewinnen, den F. Kraus zuerst eingeschlagen hat, nämlich durch die funktionelle Prüfung des Gesamtverbrauches Anämischer, durch ihre Reaktion auf maximale Muskelreize. Gegenüber letzteren ist im Vergleich zu Gesunden und in Beziehung zu Körpergewicht und Muskelbestand der Stoffverbrauch der Anämischen wesentlich verringert. Die Arbeit ist eine unökonomischere, indem der mechanisch messbare Effekt der Muskeltätigkeit geringer ist und die Ermüdung rascher eintritt.

II. Der Stoffverbrauch im einzelnen.

A. Der Eiweissumsatz.

Ebenso wie für die Lehre von den Gesamtzersetzungen ist auch für die von dem Umsatz des Eiweisses bei Anämien zunächst das Tierexperiment massgebend gewesen. Nachdem Bauer bei akuten Blutentziehungen nach dem Aderlasse eine deutliche Steigerung des Stickstoffs nachgewiesen hatte und in dem post hoc auch ein propter hoc erblickte, hat die Klinik in der Erhöhung des Eiweisszerfalles lange Zeit ein Charakteristikum der verschiedensten Arten von Anämien gesehen, um so mehr als vereinzelte Beobachtungen (Strümpell, Fleischer und Penzold, Sticker, Eichhorst, Quincke u. a.) dieser Auffassung eine Stütze verliehen.

Erst durch v. Noorden ist die Anschauung ins Wanken geraten, als ob die Anämie selbst immer die Ursache für diesen vermehrten Zerfall abgebe, und seither liegt eine grössere Anzahl von den modernen Anforderungen entsprechenden Stoffwechseluntersuchungen vor, die jedenfalls zeigen, dass der Eiweisszerfall bei Anämien durchaus nicht konstant eintritt und dass, wo er gefunden wird, auch andere Momente dabei mitspielen.

1. Bei der Chlorose ist, wie Noorden und Lipmann-Wulff nachwiesen, durch die Krankheit an sich der Eiweissbestand des Körpers überhaupt nicht gefährdet; auch in schweren Fällen verhält sich der Eiweissumsatz nicht anders als beim Gesunden.

2. Nicht ganz so einfach liegen die Verhältnisse bei den Anämien, unter denen besonders bei solchen schweren Grades der Eiweissstoffwechsel in zahlreichen Fällen untersucht ist. Sehen wir dabei von den älteren Angaben ab, die noch ohne genaue Kontrolle der Eiweisseinfuhr gewonnen sind, so finden wir auch bei den neueren Autoren manche Widersprüche. Ein Teil derselben konstatiert nicht nur das Ausbleiben jeder Eiweisseinschmelzung, sondern sogar eine direkte Retention von Stickstoff. So melden Strümpell und von Noorden zwar N-Verluste erheblicher Art während der Perioden der Erkrankung, in denen die Zahl der roten Blutkörperchen sehr gesunken und ein hochgradiger Kräfteverfall zu verzeichnen ist; mit der Hebung des Allgemeinbefindens und der Besserung des Blutbefundes aber geht die deutliche Tendenz

des Organismus Hand in Hand, Eiweiss aus der Nahrung zurückzuhalten. Auch bei Moraczewski wechseln Zeiten, in denen Eiweiss in Verlust gerät, mit solchen ab, in denen die N-Bilanz positiv ist. H. Strauss findet bei perniziöser Anämie mit Apepsia gastrica eine Retention von 15,2 g N innerhalb 10 Tagen, und auch Steyskal und Erben leugnen auf Grund des von ihnen angestellten Stoffwechselversuches die Steigerung des Eiweisszerfalles bei perniziöser Anämie. Andererseits kommen in den sehr sorgfältig und über längere Zeit hindurch untersuchten Fällen von „kryptogenetischer" perniziöser Anämie bei Rosenquist Perioden von pathologisch gesteigertem Eiweisszerfall vor, denen wieder solche mit Eiweissansatz folgen.

Jedenfalls geht soviel aus diesen Angaben hervor, dass das Verhalten des Eiweissstoffwechsels bei der perniziösen Anämie ein ungemein wechselvolles ist, ebenso wechselvoll, wie das Krankheitsbild überhaupt. Aehnlich, wie bei den Nierenerkrankungen, ist periodenweise bald die Tendenz zum Eiweisszerfall, bald die zur Eiweissretention vorherrschend, und je nach der Phase der Erkrankung, in der man gerade untersucht, wird man das eine oder das andere vorfinden. Aus kurzen Stoffwechselversuchen, ob sie nun eine positive oder negative Stickstoffbilanz ergeben, sind jedenfalls bindende Schlüsse über das dauernde Verhalten des Eiweissstoffwechsels nicht zu ziehen.

Mehrversprechend scheinen von vornherein Untersuchungen bei denjenigen Formen von perniziöser Anämie zu sein, bei denen wir das krankmachende Agens kennen, mit dessen Entfernung aus dem Körper auch die Anämie zurückgeht. Hier können wir sehen, ob das anscheinend regellose Verhalten des Eiweissstoffwechsels in Fällen mit unbekannter Aetiologie in einer bestimmten Beziehung zu der die Blutkrankheit erzeugenden Schädlichkeit selbst steht, was davon auf Rechnung der anämischen Blutveränderungen, was auf die Anwesenheit des dieselben auslösenden Giftes im Körper zu beziehen ist. Zu derartigen Studien gewährt die perniziöse Anämie durch Eingeweidewürmer Gelegenheit, und dieselbe ist von mehreren Forschern ausgenutzt worden.

Vannini sah bei der Ankylostomumanämie, dass entsprechend der Besserung oder Verschlimmerung im Blutbefunde auch Eiweissretention und vermehrter Zerfall abwechselten. Schupfer und

de Rossi fanden dagegen bei allen Fällen mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Eiweissretention, die von der Quantität der Nahrung ganz unabhängig war. Umgekehrt war bei Bohland in 2 Fällen von Ankylostomumanämie der Eiweisszerfall ein sehr prägnanter. Sehr eingehende Untersuchungen über die Botriocephalusanämie hat Rosenquist angestellt und diese scheinen in der Tat geeignet, in die widerspruchsvollen Befunde der verschiedenen Autoren Klarheit zu bringen.

Wie Rosenquist überzeugend dartut, zeigt der Eiweissstoffwechsel bei seinen Fällen von perniziöser Anämie Verschiedenheiten, je nachdem das auslösende Gift, der Wurm, noch im Körper vorhanden ist oder nicht. Im ersten Falle ist der Eiweisszerfall mehr oder minder deutlich gesteigert. Und zwar ist dies der Fall trotz reichlicher Kalorienzufuhr, die auch, wenn die Verschlechterung der Resorptionsbedingungen in Betracht gezogen wird, zur Behauptung des Stickstoffgleichgewichtes beim Gesunden vollauf genügen würde. Auch die mitunter vorhandene Temperatursteigerung ist viel zu gering, als dass sie die gesteigerte Eiweisseinschmelzung verschulden bzw. erklären könnte. Und endlich steht der erhöhte Eiweissumsatz auch in keiner alleinigen Beziehung zur Anämie als solcher, wenigstens soweit unsere Blutuntersuchungsmethoden darüber Schlüsse erlauben. Wie vorher schon v. Noorden, so findet auch Rosenquist, dass Stickstoffzerfall und Blutkörperchenzahl durchaus nicht immer parallel gehen: Bei sehr geringem Gehalt an Erythrozyten (in einem Falle nur 410000 pro Kubikmillimeter) war die Stickstoffbilanz sogar positiv, während bei einer relativ nur schwachen Verminderung der roten Blutkörperchen der Eiweissverlust des Organismus deutlich in die Erscheinung tritt. Das Bild ändert sich nun sofort mit der Elimination der krankmachenden Noxe, mit der gelungenen Wurmabtreibung. Die Tendenz Eiweiss zum Zerfall zu bringen, macht nunmehr der umgekehrten Neigung, Eiweiss anzusetzen, Platz, und zwar ist die eiweissanziehende Kraft des Organismus nunmehr eine so starke, dass sie sich nicht nur bei derselben eiweiss- und kalorienreichen Nahrung, wie vorher, sondern auch unter ungünstigeren Ernährungsbedingungen, die beim Gesunden kaum den Stickstoffbestand garantieren würden, zur Geltung bringt. Also zuerst ein „toxogener“ Eiweisszerfall, dem ein intensives Regenerationsbestreben des Körpers

folgt, das ebenso wie bei der Rekonvaleszenz nach akut fieberhaften Krankheiten die Giftwirkungen auszugleichen und sogar zu überkompensieren geeignet ist.

In erster Reihe kommt als die Quelle des abgeschmolzenen Organeiweisses natürlich das Blut in Betracht. Aber die Inkonstanz der Beziehungen zwischen Blutkörperchenzahl und ausgeschiedenem Stickstoff und die Grösse des letzteren in manchen Fällen, die sich aus einer noch so grossen Blutdissolution allein nicht erklären liesse, müssen auch an protoplasmatische Schädigungen in anderen Organen denken lassen, und in der Tat deckt die pathologische Anatomie solche in Leber, Muskulatur, Herz bei perniziöser Anämie auf.

Auch für die sog. „idiopathische“ Form der perniziösen Anämie erobert sich die „Gifthypothese“ immer mehr Anhänger, wenn freilich über die Natur eines derartigen enterogen gebildeten Blutgiftes irgend welche positive Anhaltspunkte bis jetzt fehlen. Jedenfalls erklärt sich im Lichte der Rosenquistschen Untersuchungen das differente Verhalten des Eiweissstoffwechsels in diesen Fällen am ungezwungensten durch das Spiel zwischen Toxin und Antitoxin, durch die einerseits am Eiweissmolekül anpackenden Gifte und durch die andererseits vom Organismus gelieferten immunisierenden Substanzen, die zu zeitweisen Remissionen auch in der Blutdissolution führen und temporär die regenerative Energie der Zellen gegenüber der Eiweisszersetzung zu stärken imstande sind.

Die Auffassung, als ob in der Eiweissretention bei perniziöser Anämie eine Art pathologischer Vorgang, eine mangelhafte Fähigkeit des Organismus, Eiweiss abzubauen, zu erblicken sei, wie sie Moraczewski vertritt, hält jedenfalls der Kritik nicht stand.

Dass bei eiweissreicher Nahrung verhältnismässig oft und leicht ein Eiweissansatz zu erzielen ist, erklärt sich ungezwungen aus der bei jedem mangelhaft ernährten und heruntergekommenen Individuum zu konstatierenden Eigenschaft, bei Uebergang zu reichlicherer Nahrung Eiweiss festzuhalten. Und auch die von Bernert und Steyskal bestätigte Tatsache, dass Kranke mit perniziöser Anämie sich mit minimalen Mengen von Eiweiss in das Stickstoffgleichgewicht zu setzen vermögen, ist, wie diese Autoren hervorheben, ebenfalls nicht im Sinne einer insuffizienten Eiweisszersetzung zu

verwerten, da dieselbe niedrige Einstellung des Eiweissbedarfs gelegentlich auch bei Gesunden beobachtet wird (s. früher). Auch darin muss man Bernert und Steyskal zustimmen, dass in dieser Tatsache kein Beweis gegen die „Gifttheorie" der perniziösen Anämie gegeben ist; man kann sich wohl vorstellen — und sieht das bei andern toxischen Stoffen ja auch — dass chronische auf den Organismus einwirkende Gifte, an die eine allmähliche Gewöhnung stattfindet, nicht immer, namentlich nicht bei marantischen Individuen, eine vermehrte Eiweisszersetzung bedingen.

3. Bei der Leukämie müssen wir einen Unterschied zwischen den mehr akut verlaufenden, rasch zum Tode führenden, und den chronischen Erkrankungsformen machen. Der akute Ablauf ist mit einer manchmal enormen Eiweisseinschmelzung verbunden (bis 21 g Stickstoff können pro die zu Verlust gehen), wie dies von neuen Untersuchungen besonders die von Magnus-Levy sicher gestellt haben. Weit weniger Abnormitäten zeigt der Eiweissstoffwechsel bei der chronischen Form: Hier braucht die Ausfuhr die Einfuhr überhaupt nicht in nennenswerter Weise zu übersteigen (Pettenkofer-Voit, May, v. Noorden, Stadthagen, Bauer und Roeblein, Magnus-Levy); es kann sogar N im Organismus zurückgehalten werden (Moraczewski, Boltazzi und Orefici, Hale White und Hopkins, Steyskal und Erben). Dem gegenüber stehen allerdings auch hier Fälle mit bedeutender Stickstoffabgabe vom Körperbestand (Fleischer und Penzoldt, Wey, Sticker).

Bei der akuten Leukämie spielen jedenfalls die Blutverluste bei dem Zustandekommen des enormen Eiweisszerfalles eine nicht unerhebliche Rolle. Zwar ist die Steigerung des N-Zerfalles durch profuse Blutungen keine ganz konstante Erscheinung; während sie z. B. von Jürgensen, A. Fraenkel, v. Noorden konstatiert wurde — die Tierversuche von Bauer haben wir schon oben erwähnt —, so vermisste doch andererseits von Noorden bei lebensgefährlicher Magenblutung eine Erhöhung der Eiweisszersetzung. Auch bei chronischer Leukämie sind indessen die stärksten N-Verluste dort beschrieben, wo gleichzeitig Blutungen stattfanden (Sticker, May, Magnus-Levy). Den Zusammenhang zwischen Verminderung der Blutmenge und Stickstoffzerfall setzen in besonders helle Beleuchtung die Beobachtungen, in denen andere Momente zur Erklärung des erhöhten Stickstoffzerfalles

fehlen: So ein Fall von Purpura haemorrhagica von Magnus-Levy, bei welchem, als es bereits zur Besserung geht, im Anschluss an einen Blutverlust von 800 ccm in 3 Tagen 63 g N vom Organismus abgegeben werden.

B. Die Abbauprodukte des Eiweisses.

Unter denselben nimmt ein besonderes Interesse die Harnsäure in Anspruch und wir stellen sie daher voran. Seitdem man auf Grund der Theorien von Horbaczewski u. a. ihre Entstehung zu den Leukozyten in Beziehung setzte, war es natürlich, dass man besonders den Harnsäurestoffwechsel da eingehender studierte, wo, wie bei den Erkrankungen des Blutes, die Leukozytenzahl, manchmal sogar in ganz exzessiver Weise, vermehrt ist und darum auch ein erhöhter Zerfall dieser labilen Gebilde vorausgesetzt werden darf.

Indessen haben doch gerade die Befunde bei der Leukämie gezeigt, dass ein so weit gehender Parallelismus zwischen Leukozytenzahl und erhöhter Harnsäureausscheidung, wie ihn die Theorie erwarten liess, durchaus nicht immer besteht. Wohl werden bei hoher Leukozytenzahl hohe Harnsäurewerte gefunden, aber auch niedrige, die kaum die Norm überschreiten: So teilt Magnus-Levy 2 Beobachtungen ven chronischer Leukämie mit, bei denen trotz eines Leukozytengehaltes von 450000 bzw. 700000 im Kubikmillimeter Blut die Harnsäurewerte nicht mehr als 0,68 bzw. 0,8 bis 1,0 betragen. Selbst wenn man neben der Harnsäure die übrigen Xanthinbasen mit in den Kreis der Betrachtung zieht, resultieren aus der Gesamtbestimmung der Alloxurkörper durchaus nicht immer der Theorie günstige hohe Werte. So fand beispielsweise Galdi bei Prüfung des gesamten Alloxurstoffwechsels Harnsäure + Xanthinbasen in einem Leukämiefalle mit 160000 Leukozyten höher als in einem andern, in dem die weissen Blutkörperchen fast 5 mal soviel betrugen. Andererseits ist der höchst beobachtete Wert für die Harnsäure (8,6 g pro Tag bei Magnus-Levy) gerade bei einem Leukämiker gewonnen, bei dem die Vermehrung der weissen Körperchen im strömenden Blut nur gering war; ihre Zahl betrug nicht mehr als 31000. Und auch die Versuche, experimentell durch verschiedene Substanzen die Zahl der Leukozyten beim

Leukämiker zu verschieben, und vermehrten Zerfall zu erzeugen und aus den gleichzeitigen bzw. nachfolgenden Aenderungen in der Harnsäureausscheidung eine Klarheit über die Beziehungen beider zu gewinnen (Goldscheider und Jacob, P. F. Richter u. a.) haben zu widerspruchsvollen Ergebnissen geführt. Es ist dies nicht wunderbar, wenn man erwägt, wie wenig die beiden kommensurabeln Grössen der Gleichung, Leukozytenzahl und Harnsäureausscheidung, mit den gesuchten: Leukozytenzerfall und Harnsäurebildung, identisch sind. Weder haben wir in der durch den Harn ausgeschiedenen Harnsäuremenge irgend ein verlässliches Mass für den Umfang ihrer Bildung im Organismus, noch gibt uns die Zahl der im strömenden Blute zirkulierenden Elemente auch nur schätzungsweise eine Vorstellung über Zeit und Grösse ihres Zerfalles an.

Wie wir bereits früher (s. S. 40 u. f.) erörtert haben, schreiben wir jetzt den Ursprung der Harnsäure und der ihr verwandten Körper den Nukleinen zu, nicht nur den Kernsubstanzen der am auffälligsten in die Erscheinung tretenden und am leichtesten zu bestimmenden weissen Blutkörperchen der Blutbahn, sondern dem Zerfall kernhaltiger Gebilde überhaupt, sei es, dass es sich um die in den Organen aufgehäuften Leukozyten handelt, sei es, abgesehen von der Nahrung, um die Nukleinsubstanzen des Organismus. Unter diesem Gesichtspunkte wird das Missverhältnis zwischen Leukozytenzahl und Harnsäureausscheidung verständlicher. Ob nun bei der Leukämie eine Steigerung des gesamten Nukleinstoffwechsels in Frage kommt, die ihrerseits wieder in einer vermehrten vitalen Tätigkeit der Zellen oder in einem beschleunigten Untergang derselben bestehen kann, darüber reicht das vorhandene Material zur Entscheidung noch nicht aus.

Seit wir wissen, dass für die Ausscheidung der „Purinkörper" ein endogener, vom Organismus selbst gelieferter, und ein exogener, der Nahrung entstammender Anteil in Betracht kommt, muss zur Ermittelung des ersteren auf die Ernährung mehr Rücksicht genommen werden, als dies in den zahlreichen bis jetzt vorliegenden Einzeluntersuchungen der Fall ist. Erst wenn auch bei völlig purinfreier Diät die Werte für die Harnsäure und die Xanthinbasen bei Leukämikern stets den Durchschnittswert mehr oder minder erheblich übersteigen, wird sich über die Grösse des Nukleinzerfalles

ein Urteil bilden lassen. Dass derselbe aber — ganz abgesehen von den Leukozyten — bei der Leukämie vermehrt ist, dafür kann in der von Weintraud zuerst beschriebenen, von Galdi allerdings nicht in demselben Umfang gefundenen Vermehrung der Alloxurkörper in den Fäzes bis zu einem gewissen Grade ein Beweis erblickt werden. Man muss wohl hier an eine vermehrte Neubildung bzw. Abstossung lymphatischer Elemente im Darm denken.

Bei den schweren Formen von Anämie ist die Harnsäure bald erheblich erhöht, balb wieder normal oder sogar niedrig gefunden worden, ohne dass sich auch hier ein Parallelismus zu der Leukozytenzahl herausgestellt hätte. Nach den neuesten Anschauungen verwertbare, d. h. mit einer völlig purinfreien Diät angestellte Untersuchungen liegen bis jetzt nur bei Rosenquist vor: Sie ergaben in einer Reihe von Fällen bei der parasitären Form der Anämie einen sehr hohen endogenen Purinkörperwert, also einen Beweis für einen erhöhten Zerfall von kernhaltigem Gewebe, während sich bei Besserung nach Entfernung des Parasiten immer mehr die Purinkörperwerte der Norm nähern. Dass übrigens erhöhte Purinkörperausscheidung nicht blos das Zeichen des Zelltodes zu sein braucht, sondern auch das des intensiven Lebens, der gesteigerten Funktion, geht daraus hervor, dass gerade während der beginnenden Blutregeneration zusammen mit der intensiven Neubildung von körperlichen Blutelementen der Purinstoffwechsel recht hohe Zahlen aufweist, um allerdings dann rasch abzusinken. Bei der idiopathischen perniziösen Anämie lagen die Verhältnisse ähnlich.

Bei der Chlorose endlich ist der Harnsäurestoffwechsel gegen die Norm nicht geändert.

Die Ausscheidung des Ammoniaks ist bei Blutkrankheiten nur in der geringen Minderzahl von Fällen (Brugnola bei Leukämie u. a.) vermindert gefunden; meist sind normale, absolut hohe, aber im Verhältnis zum Gesamtstickstoff prozentualiter nicht erhöhte Werte notiert; für das Auftreten abnormer organischer Säuren im Organismus ist danach ein Anhaltspunkt nicht zu gewinnen.

C. Die Aschenbestandteile.

Die Aschenbestandteile interessieren bei Blutkrankheiten insofern besonders, als ihr Stoffwechsel uns Anhaltspunkte für den

Zerfall und die Regeneration von Blutbestandteilen geben könnte. Leider liegt nur wenig verwertbares Material vor; meist sind weitgehende Schlüsse nur aus der Analyse der Ausscheidungen gezogen, ohne dass die Einfuhr Berücksichtigung gefunden hätte. So sind die Angaben (Moraczewski), dass die Chlorose und die perniziöse Anämie sich besonders durch eine Chlorretention auszeichnen, bei der Leukämie im Vordergrunde des Mineralstoffwechsels eine Zurückhaltung von Phosphor stehen soll, für irgendwelche Verallgemeinerung nicht geeignet.

Chlor ist nach akuten Blutverlusten im Harn vermindert gefunden worden (Kast); andererseits fand Kuhnau bei Prozessen, die mit einer Auflösung von Blutbestandteilen verbunden erschienen, eine Mehrausscheidung von Chlor.

So viel geht aus den bisherigen Angaben jedenfalls hervor, dass je nach den augenblicklichen Verschiedenheiten des Blutbefundes auch im einzelnen Falle wesentliche Unterschiede obwalten, und dass daher nur längere Beobachtungsreihen einigermassen einwandsfreie Befunde garantieren. Diskutierbar sind daher bis jetzt nur vereinzelte interessante Resultate, ohne dass aus ihnen sich ein irgendwie gesetzmässiges Verhalten ableiten liesse. Zu diesen rechnen wir die Untersuchung, die Magnus-Levy an einem Falle von akuter Leukämie anstellte und die, ebenso wie bei andern Autoren (Ebstein, Kolisch und Steyskal), nur in viel grösserem Umfange, einen enormen Phosphatverlust ergab. Da die Kalkausscheidung dabei eine verhältnismässig geringe war, eine Knocheneinschmelzung danach unwahrscheinlich erschien, und auch bei dem geringen Phosphorsäuregehalt des Blutes in diesem die Quelle für die exorbitanten vom Körper abgegebenen Mengen nicht oder wenigstens nicht allein gesucht werden konnte, so bleibt nur übrig, an die Nukleine des Organismus als den Ausgangspunkt der grossen Phosphorsäuremengen zu denken, zumal auch die grossen Zahlen für die Ausfuhr von Harnsäure einen guten Beweis für den Nukeinzerfall darstellten. Indessen so durchsichtig, wie in diesem Falle liegen die Verhältnisse durchaus nicht immer, vor allem ist, namentlich in den chronischen Fällen, auch der Zerfall der Körpergewebe kein so ausgesprochener. Und andererseits hat R. Schmidt nachgewiesen, dass bei Anämien die Erhöhung der Phosphorsäureausscheidung mit einer Vermehrung der Kalk-

ausfuhr verbunden ist; dass sie also tatsächlich mitunter durch eine Knocheneinschmelzung erklärt werden kann, ohne dass man einen weitgehenden Zerfall von Blutbestandteilen oder anderem Körpergewebe anzunehmen braucht. Aehnliches war auch bei Fällen von Chlorose, die Vannini untersuchte, der Fall: N armes, an Phosphor, Kalk und Magnesia reiches Gewebe ging in gewissen Stadien der Krankheit in Verlust, während in anderen wieder eine Zurückhaltung von den genannten Mineralbestandteilen konstatiert wurde. Doch rechtfertigen derartige, immerhin vereinzelte Befunde noch keineswegs den allgemeinen Schluss, als ob die Ursachen der Chlorose etwa in krankhaften Veränderungen des Knochengewebes zu suchen seien. Andere Einzelbefunde, die die Schwefelausscheidung, ferner die Natron- und Kalibilanz, besonders bei Chlorose (Vannini) betreffen, übergehen wir, als vorläufig noch der Bestätigung bedürftig und für eine mehr allgemeine Auffassung der Stoffwechselstörungen, wie sie hier nur skizziert werden soll, noch nicht verwertbar.

Dass Erkrankungen des Blutes den Eisenstoffwechsel alterieren, ist von vornherein anzunehmen. Aber die Schwierigkeiten, eine genaue Eisenbilanz aufzustellen, sind zur Zeit noch unüberwindliche. Es liegt dies daran, dass wir nach dem Vorgange von Quincke wohl eine dreifache Form annehmen müssen, in welcher Eisen im Organismus vorhanden ist: Erstens als Organeisen in inniger Verbindung mit der Zellsubstanz, wie z. B. im Hämoglobin der roten Blutkörperchen. Dann als gelöstes zirkulierendes Eisen, das von Zelle zu Zelle wandert, z. B. in Blutserum und Lymphe, und endlich als Reserve- oder Vorrateisen, das in Milz, Knochenmark oder Lymphdrüsen für den jeweiligen Bedarf abgelagert wird. Gerade der letzte Faktor ist aber ein derartig inkommensurabler, dass wir ihn nicht in Rechnung stellen können bzw. nicht bestimmen können, wie grosse Mengen des resorbierten Eisens in den Organen zurückgehalten werden. Wir müssen uns daher darauf beschränken, die Quantität des Eisens im Blute festzustellen und sie mit der durch den Harn ausgeschiedenen zu vergleichen. In dieser Beziehung sind einige verwertbare Angaben gemacht. So fanden Neumann und A. Mayer, dass bei Chlorotischen mit der Abnahme des Eisens im Blute, die von fast allen Untersuchern angegeben wird, eine Zunahme desselben im Urin Hand in Hand

geht, wie dies auch schon Colasanti und Jacoangeli annahmen. Noch deutlicher ist dies umgekehrte Verhältnis von Harneisen und Bluteisen bei der Anämie und der Leukämie; hier ist die Zunahme des einen, die Abnahme des andern sogar recht beträchtlich. Weitere Untersuchungen auf breiterer Basis und mit Feststellung des Eisens der Nahrung werden zu erweisen haben, ob dieses Verhalten ein konstantes ist, zumal italienische Autoren (Bartoletti u. a.) durchaus keine Beziehung zwischen Harn- und Bluteisen fanden und bei der Leukämie und der Anämie sogar über eine Verminderung des ersteren berichten.

VIII. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei Erkrankungen der Leber.

Nach verschiedenen Richtungen hat die Leber eine Einwirkung auf den Stoffwechsel. Als eine Quelle der Harnstoffbildung steht sie in nahen Beziehungen zum Eiweissumsatz; als ein Aufstapelungsort für das Glykogen ist sie von Bedeutung für den Stoffwechsel der Kohlehydrate und endlich spielt sie eine Rolle für den sogenannten intermediären Stoffwechsel, in dem ihr seit langer Zeit die Aufgabe zugeschrieben wird, gewisse im Organismus gebildete Zersetzungsprodukte aufzufangen, unschädlich zu machen und zu entgiften. Dazu kommt, dass sie als Sekretionsort der Galle und der Gallensäuren indirekt durch diese einen Einfluss auf den Ablauf der Verdauungsvorgänge und damit den Stoffwechsel übt. Erkrankungen der Leber, die mit einem mehr oder minder grossen Ausfall von Parenchym verbunden sind, müssten sich, wenigstens der Theorie nach, in einer dieser Richtungen oder nach allen geltend machen. In der Praxis liegt die Sache allerdings anders: Wir werden sehen, dass weitgehende Zerstörungen der Leber durchaus nicht schwerwiegende Alterationen des Stoffwechsels im Gefolge zu haben brauchen, sei es, dass dem Organ selbst reichliche Reservekräfte innewohnen, die noch einem funktionsfähigen Rest den Ersatz für den Ausfall eines grösseren Teiles möglich machen, sei es, dass andere Organe vikariierend für die Lebertätigkeit eintreten.

I. Der Eiweissumsatz.

a) Der Gesamteiweissumsatz.

Die Gesamtstickstoffausscheidung wird durch die Lebererkrankung als solche nicht immer alteriert; selbst bei schwerer Degeneration des Parenchyms, wie bei der Cirrhose, kann der Eiweissbestand gewahrt oder sogar reichliche Eiweiss- und Kalorienzufuhr vorausgesetzt, welche etwaige Schädigungen der Resorption paralysiert, Eiweissansatz erzielt werden (Ascoli, Schupfer, Bierens de Haen u. a.). Wo sich Unregelmässigkeiten in der Stickstoffbilanz herausstellen, können zwei Gründe vorliegen. Einmal Aszites.

Die Abnahme und Zunahme des Aszites hat nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Schubert-Cantador, Marischler und Osarkiewicz einen Einfluss auf den Eiweissstoffwechsel, indem Eiweiss für die Bildung des Transsudats verwendet wird. Und zwar wird der Stickstoff in erster Reihe aus dem Nahrungseiweiss bezogen; erst wenn dies nicht mehr in verfügbaren Mengen disponibel ist, sei es wegen zu geringen Angebotes bei darniederliegender Appetenz, sei es wegen mangelhafter Ausnutzung infolge Verschlechterung der Resorptionsbedingungen, greift der Körper seinen eigenen Eiweissbestand an. Die Quantitäten von Eiweiss, die durch die Exsudate dem Stoffwechsel entzogen werden, sind durchaus keine unbeträchtlichen; die durchschnittliche Retention pro Tag kann bis 20 % vom eingeführten Nahrungseiweiss betragen. Umgekehrt führt die Resorption des Exsudates oder seine Entfernung durch Punktion zu einem vermehrten Umsatz von Eiweiss und dem Erscheinen grösserer Stickstoffmengen im Harn.

Und zweitens toxische Momente, wie wir sie für die Phosphorvergiftung, für den Icterus gravis und die akute gelbe Leberatrophie ja voraussetzen müssen. Namentlich bei letzterer ist wiederholt ein ganz erheblicher Mehrzerfall von Körpereiweiss beobachtet.

Mitunter wird aus sehr niedrigen Zahlen für den Eiweissumsatz bei Leberkranken auf eine mangelhafte Fähigkeit der Leber, Harnstoff zu bilden, geschlossen.

Solche Beobachtungen sind z. B. von Charcot-Régnard und F. Pick u. a. gemacht.

Für eine Störung der harnstoffbildenden Funktion sind dieselben jedoch nicht zu verwerten. Von einer solchen könnte nur dort die Rede sein, wo statt des Harnstoffs andere stickstoffhaltige Produkte, Vorstufen desselben, als eventuelle Zeichen einer Insuffizienz der Lebertätigkeit vermehrt im Harn erscheinen, und in demselben Masse der Harnstoff zurücktritt, wo also das Verhältnis der einzelnen stickstoffhaltigen Abbauprodukte zu Ungunsten des Harnstoffs geändert ist. Fällt aber nur die absolute Grösse des Eiweissumsatzes auf ein auffallend niedriges Niveau, ohne dass dabei die Relation zwischen Harnstoff und Gesamtstickstoff sich ändert, so müssen anderweitige Störungen des Stoffwechsels vorliegen, die mit der Leber als solcher nichts zu tun haben. In der Tat genügen in solchen Fällen die Inanition, die Störungen der Resorption, vielleicht auch eine Insuffizienz der sekretorischen Apparate völlig, um die niedrigen Zahlen für den in Se- und Exkreten erscheinenden Stickstoff zu erklären.

b) Der Abbau des Eiweisses im einzelnen.

Das Hauptinteresse wendet sich hierbei dem Harnstoff und dem Ammoniak zu. Da, wo der Harnstoff im Verhältnis zum Gesamtstickstoff zurücktritt, gewöhnlich eine bedeutende Zunahme des Ammoniaks gefunden wird, besprechen wir beide zusammen.

Zunächst muss betont werden, dass Leberkrankheiten bis zu hochgradigster Leberzerstörung führen können, ohne dass im Verhältnis der einzelnen stickstoffhaltigen Abbauprodukte zu einander und zu dem Gesamtstickstoff eine wesentliche Verschiebung eintritt. Es ist eigentlich nur die akute gelbe Leberatrophie, bei welcher eine evidente Verminderung des Harnstoffs und eine gleichzeitige Ammoniakvermehrung mitunter konstatiert worden ist, so in einem Falle von Fraenkel, dann von Münzer, wo der Harnstoff nur 52,9 % des Gesamtstickstoffs betrug, während im Ammoniak 17,3 % erschienen. Andererseits beweisen gerade über einen etwas längeren Zeitraum verfolgte Fälle von akuter gelber Leberatrophie, dass hochgradiger Schwund des Lebergewebes keinen nachweisbaren Einfluss auf die Harnstoffausfuhr bzw. die Harnstoffbilbung zu üben braucht, und dass sich ein deutliches Manko derselben erst sub finem vitae einstellt, wenn mit dem Darniederliegen

aller vitaler Kräfte und damit auch der chemischen Umsetzungen im Organismus der Abbau des Eiweisses nicht mehr bis zu seinem Endprodukt, dem Harnstoff, in dem gewöhnlichen Umfange erfolgt. Dem entsprechend sind auch die Ammoniakwerte durchaus nicht abnorm gross und schnellen ebenfalls erst gegen Ende des Lebens beträchtlicher in die Höhe.

Nun besteht in allen pathologischen Leberfällen der Einwand zu Recht, dass die Zerstörung der Leber bei Lebzeiten des Kranken noch nicht so hohe Grade erreicht zu haben braucht, um einen Einfluss auf den Eiweissabbau auszuüben, bzw. dass noch gesunde, wohlfunktionierende Inseln erhaltenen Lebergewebes, vielleicht im Verein mit andern Organen, den Ausfall decken. Wollen wir daher untersuchen, welche Rolle die Leber bei der Harnstoffbildung spielt, bzw. ob die erhöhte Ammoniakausscheidung einen Ausdruck der Insuffizienz derselben darstellt, so müssen wir uns nach andern Kriterien umsehen.

In der Erklärung der Verschiebung der einzelnen Stickstoffbestandteile des Harnes bei Leberkranken zu Gunsten des Ammoniaks und zu Ungunsten des Harnstoffs stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Nach der einen naheliegendsten hat die anatomisch und funktionell geschädigte Leber das Vermögen eingebüsst, Harnstoff in normalem Umfange zu bilden. Nach den anderen, besonders von Münzer verfochtenen, kommt die Ammoniakvermehrung bei hochgradiger Leberzerstörung nicht etwa dadurch zustande, dass die Leber die Fähigkeit verloren hätte, die Ammoniaksalze, die Vorstufen des Harnstoffs, weiter zu verarbeiten, sondern es handelt sich um eine Säurevergiftung; die vermehrte Ammoniakausscheidung hat direkt nichts mit einer Leberinsuffizienz zu tun. Wir haben früher gesehen, dass das Ammoniak überall da als Regulator und Schutzvorrichtung im Organismus funktioniert, wo im Stoffwechsel abnorme Säuren in grösserer Menge auftreten. Nach dieser Theorie wäre also nicht die unzureichende Harnstoffbildung bzw. die Ueberschwemmung des Körpers mit Ammoniak das Primäre; es handelte sich nicht um eine Ammoniak-, sondern umgekehrt um eine Säureintoxikation.

Abnorme Säuren sind, wie wir noch darzulegen haben werden, in der Tat bei Lebererkrankungen gefunden worden, wenn auch

nur selten in so hohem Masse, dass man berechtigt wäre, aus diesem Befunde eine „Säurevergiftung“ zu konstruieren.

Zur Stütze der einen oder andern Theorie hat man nun nach verschiedenen Beweisen gesucht. Nach v. Schröder und Münzer besitzt man ein Kriterium für eine vermehrte Säuerung des Körpers in der Wirkung, die die Einfuhr von Alkalien hat. Geht danach die Ammoniakausfuhr zurück, so lässt dies auf eine ursprüngliche Säurevergiftung schliessen; nur diese kann ja durch vermehrte Alkalidarreichung günstig beeinflusst werden. Dagegen würde, wo eine wirkliche Insuffizienz in der Harnstoffbildung die Ursache der vermehrten Ammoniakausfuhr durch den Harn ist, eine Aenderung derselben auf diesem Wege nicht zu erzielen sein. Vermag der Organismus nicht mehr aus den Vorstufen die Synthese zu Harnstoff zu bewirken, so kann auch das grösste Angebot von Alkalien ihm die verloren gegangene Funktion nicht wiedergeben.

Derartige Versuche hat Münzer angestellt; er fand bei Cirrhosis hepatica und bei Phosphorvergiftung einen erheblichen Rückgang der vorher erhöhten Ammoniakausscheidung und schliesst daraus, dass der Organismus die eingeführten Alkalien zur Neutralisation abnormer Säureproduktion benutzt. Auch Schittenhelm konstatierte bei seinen Leberkranken eine deutliche Beeinflussung der hohen Ammoniakwerte durch Alkalidarreichung; fettreiche Nahrung dagegen, die wir beim Gesunden als eine Quelle erhöhter Säurebildung kennen gelernt haben, steigerte bei Leberkranken dieselbe in noch höherem Grade.

Allerdings lassen sich gewichtige Einwände gegen die Eindeutigkeit dieses Kriteriums nicht unterdrücken, wie sie besonders scharf von Pfaundler formuliert worden sind. Zunächst haben wir schon früher (s. das Kapitel über Ammoniak) gesehen, dass die Rolle des Ammoniaks nicht nur in seiner Bedeutung als Säureregulator erblickt werden kann: Ammoniak verschwindet auch dann nicht aus dem Harn bzw. wird im Stoffwechsel noch immer gebildet, wenn eine derartige Ueberschwemmung des Körpers mit Alkalien herbeigeführt wird, dass die im Harn ausgeführten Alkalien die Säuren an Menge weit überwiegen. Dann aber macht Pfaundler mit Recht darauf aufmerksam, dass sich schon auf rein chemischem Wege die Verminderung der Ammoniakausscheidung durch Zufuhr von Alkalien erklärt, indem ein auf diese

Weise alkalisch gemachter Harn, der vorwiegend tertiäre Phosphate enthält, eine viel geringere Fähigkeit besitzt, Ammoniak in Form eines bei Körpertemperatur beständigen Salzes zu binden, als ein saurer Harn mit dem Gehalt an zweifach saurem Phosphat. Aus diesem Grunde kann die auf solche Weise erzielte Verminderung der Ammoniakausfuhr weder für noch gegen die Theorie von der Säurevergiftung verwendet werden.

Ferner hat man eine eventuelle Leberinsuffizienz auf direkte Weise zu beweisen oder abzulehnen gesucht, indem man Leberkranken Ammoniaksalze einführte und prüfte, inwieweit der Organismus imstande war, eine Verarbeitung derselben zu Harnstoff noch durchzuführen. Das in dieser Beziehung vorliegende Material ist nicht gering; wir besitzen aus den letzten Jahren Untersuchungen über diesen Punkt von Weintraud, Schittenhelm, Gilbert und Carnot, Calabrese, Ingelhans und Dehon u. a.

Ganz übereinstimmend sind die Resultate nicht ausgefallen: So sah Weintraud, dass bei Lebercirrhose eine Umprägung der eingeführten Ammoniaksalze zu Harnstoff in ausgiebigem Masse stattfand. Andererseits fand Calabrese, dass Ammoniumkarbonat nur teilweise oder gar nicht in Harnstoff umgewandelt wurde. Gilbert und Carnot sahen bei Kranken mit „Leberinsuffizienz“ essigsaures Ammoniak zum grossen Teil unverändert in den Urin übergehen und auch bei Ingelhans und Dehon waren die Ergebnisse schwankend; manchmal vermehrten die eingeführten Ammoniaksalze nur die Ammoniakausscheidung, manchmal fand eine deutliche Steigerung der Harnstoffausfuhr statt.

Endlich hat man die Ergebnisse des Tierexperimentes zur Aufklärung heranzuziehen versucht. Die Ausschaltung der Leber macht bei Säugetieren erhebliche Schwierigkeiten; neben der eigentlichen Exstirpation hat man in weniger eingreifender Weise durch die sogenannte Ecksche Fistel die Leber aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Auch hier ergab sich eine Vermehrung des ausgeschiedenen Ammoniaks. Aber es zeigt sich nach neueren Untersuchungen von Salaskin und Zaleski doch ein wesentlicher Unterschied in dem Bilde der Stoffwechselstörung, je nachdem man das eine oder das andere Verfahren anwendet. Ist die Leber total exstirpirt, dann resultiert danach eine Veränderung des Stoffwechsels im Sinne einer Azidosis, einer Säurevergiftung. Es kommt zur Erhöhung des all-

gemeinen Säuregehaltes des Körpers; infolge dessen tritt als Indikator und teilweiser Regulator desselben Ammoniak in vermehrter Menge im Harn auf. Die Tatsache dieser Azidosis kann direkt dadurch bewiesen werden, dass abnorme Säuren, vor allem Milchsäure, im Harn nachweisbar werden, und dass der Säuregehalt des Harns ein ausserordentlich hoher ist, so hoch, dass ihn selbst grosse Alkaligaben nicht verändern. Ganz anders verhält es sich dagegen nach blosser Unterbrechung des Leberkreislaufes mittelst der Eckschen Fistel: Auch hier kommt es zu erhöhtem Ammoniakwerten im Harn; aber hier handelt es sich nicht um eine Folgeerscheinung, sondern um eine primäre Ammoniakvergiftung, infolge mangelhaften Vermögens der Leber, das im Stoffwechsel gebildete Ammoniak zu Harnstoff weiterzuführen. Diese Ammoniakstauung im Organismus wird um so grösser, die Intoxikationserscheinungen der Tiere nehmen in dem Masse zu, je mehr man durch die Nahrung für eine Anhäufung von Ammoniak im Pfortadersystem sorgt.

Aus alledem folgt, dass die Frage, worauf eine eventuelle Verminderung der Harnstoff- und eine Vermehrung der Ammoniakbildung bei Leberkranken beruht, sich bis jetzt mit Sicherheit noch nicht entscheiden lässt. Jedenfalls braucht die letztere nicht unbedingt die Folge einer Säurevergiftung des Organismus zu sein; die Tierversuche von Salaskin und Zaleski lassen, soweit es angängig ist, Tierversuche auf die Stoffwechselpathologie zu übertragen, die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass auch bei schweren anatomischen Schädigungen der Leber die Umbildung zu Harnstoff gelitten hat. Dass Erkrankungen des Leberparenchyms die Energie seiner fermentativen Oxydationsfähigkeit herabsetzen, hat Pfaundler nachgewiesen; er konnte zeigen, dass die anatomisch kranke Leber post mortem aus Salizylaldehyd weniger Salizylsäure bildet, als die anatomisch gesunde. Ob daraus ein Schluss auf die oxydative Synthese bei der Harnstoffbildung gezogen werden kann, ist allerdings fraglich. Die Tatsache, dass auch bei hochgradigster Zerstörung der Leber immerhin noch relativ beträchtliche Harnstoffmengen gebildet und ausgeschieden werden, lässt aber den Schluss als unabweisbar erscheinen, dass neben der Leber noch andere Organe, und zwar in grösserem Umfange, als wir bisher angenommen haben, an der Harnstoffbildung beteiligt sind, dass die Leber als die grösste Drüse des Körpers

zwar quantitativ den grössten Anteil dabei hat, aber nicht im Sinne der von Schröderschen Theorie als das einzige mit der spezifischen Tätigkeit, Harnstoff zu bilden, betraute Organ betrachtet werden darf.

Die Harnsäure bzw. die Purinkörper überhaupt sind bei schweren Degenerationszuständen der Leber (akute gelbe Leberatrophie, Phosphorvergiftung) wiederholt vermehrt gefunden worden; der Untergang des Parenchyms bzw. die damit verbundene Kernnekrose erklärt in ungezwungener Weise die Steigerung des endogenen Purinkörperwertes.

Als Zeichen der hochgradigsten Störung des Eiweissstoffwechsels ist seit langem, namentlich bei der akuten gelben Leberatrophie, dann auch bei Phosphorvergiftung und Icterus gravis das Auftreten von Aminosäuren (Leuzin und Tyrosin), ferner der dem Tyrosin entstammenden Oxymandelsäure und der Milchsäure bekannt. Die Vorgänge bei der Autolyse schienen zur Erkläruung zu dienen: Wie M. Jacoby nachwies, erweicht die Leber nach Phosphorvergiftung unter Bildung von Aminosäuren, die in die Blutbahn gelangen und von dort in den Harn übergehen. Indessen sprechen doch Erwägungen, die die Quantität der ausgeschiedenen Aminosäuren in das Auge fassen, gegen eine Auffassung, die ihre Herkunft nur oder hauptsächlich auf eine in vivo gesteigerte Autolyse der Leber bezieht. Denn die Gesamtmenge der bei akuter gelber Leberatrophie im Blut gefundenen Eiweissspaltprodukte (Neuberg und Richter) ist viel zu gross, als dass sie selbst auf eine totale Gewebseinschmelzung der Leber zurückgeführt werden könnte, von der natürlich auch in den schwersten Fällen nicht im entferntesten die Rede ist. Möglicherweise kommt es bei schweren Degenerationen des Leberparenchyms auf toxischer Basis, wie sie die Phosphorvergiftung sicher, die akute gelbe Leberatrophie wahrscheinlich darstellt, auch zu autolytischem Zerfall in anderen Organen, vielleicht der Muskulatur. Daneben ist an Störungen im Bereiche des Magendarmkanales zu denken, an eine Behinderung der normalen Funktion innerhalb der Darmwand, die kristallinischen Eiweissprodukte des Nahrungseiweisses wieder zu komplizierteren Gebilden aufzubauen. Fälle, in welchen das Auftreten grösserer Mengen von Leuzin und Tyrosin neben wenig oder gar nicht geschädigter Harnstoffausfuhr bei akuter gelber Leberatrophie kon-

statiert wurde, lassen jedenfalls die älteste und verbreitetste Theorie als nicht mehr haltbar erscheinen, dass das Auftreten dieser Körper nur einer Störung der Bildung des Harnstoffs seine Entstehung verdankt bzw. an seiner Stelle stattfindet.

c) Der Kohlehydratstoffwechsel bei Leberaffektionen.

Trotz der physiologisch bedeutsamen Rolle, welche die Leber als Aufstapelungsort für die im Stoffwechsel zur Verwendung kommenden Kohlehydrate spielt, macht sich die Erkrankung der Leber nicht durch eine einschneidende Veränderung im Kohlehydratabbau bemerkbar. Wenigstens nicht, soweit das wichtigste Kohlehydrat, die Dextrose, in Frage kommt. Haben wir schon bei der Lehre vom Diabetes mellitus gesehen, dass die neuen Untersuchungen die Funktion der Leber bei dieser spezifischen Störung der Kohlehydratverbrennung weit geringer bewerten als früher, so stimmen Tierexperiment, wie Erfahrung am Krankenbett darin überein, dass totale wie partielle Leberausschaltung die Verbrennung des Traubenzuckers nur in verhältnismässig geringer Weise, häufig auch gar nicht alterieren: Weder tritt beim Tier nach Leberexstirpation spontane Glykosurie oder eine erhebliche Herabsetzung der Assimilationsgrenze nach Zuckereinfuhr ein, noch ist bei Leberkranken die alimentäre Glykosurie ein relativ häufiger Befund. Wo dieselbe trotzdem gefunden wird — und solche Angaben liegen von einer Reihe von Autoren mit zuverlässigen Methoden vor — kann man ungezwungen neben der Lebererkrankung gleichzeitig vorhandene anderweitige Störungen des Stoffwechsels meist toxischer Natur dafür verantwortlich machen. Jedenfalls kann die glykogenbildende Funktion der Leber sehr lange erhalten bleiben und auch noch von einem kleinen Rest gesunden Lebergewebes ausgeübt werden trotz hochgradiger Destruktion des übrigen Organs, ganz abgesehen davon, dass wir wissen, wie andere Organe, speziell die Muskeln, vikariierend dafür eintreten und den Ausfall kompensieren.

Für die Wirkung einer bestimmten Zuckerart im Organismus scheint allerdings die Leber von einer ausschlaggebenden Rolle zu sein, nämlich für die Lävulose. Nachdem zuerst im Tierexperiment der Nachweis erbracht war, dass der Ausfall der Leber die Toleranz

für Lävulose in einem höheren Grade herabsetzt, als für andere Zuckerarten (H. Sachs), haben H. Strauss und Lépine gezeigt, dass Leberkranke in hohem Grade die Fähigkeit verlieren, Lävulose im Stoffwechsel auszunutzen, dass sie bei Gaben, nach welchen Gesunde fast durchgängig die Lävulose verbrennen, Lävuloseausscheidung durch den Harn zeigen. Diese Angaben sind von einer grossen Anzahl von Autoren bestätigt worden, und wir besitzen also in der Darreichung der Lävulose ein Mittel, das die Insuffizienz der Leber nach einer bestimmten, der glykogenbildenden Richtung, weit feiner und früher anzeigt, als dies z. B. durch die Dextrose möglich ist.

d) Die Leber als entgiftendes Organ.

Seit langem herrscht in der Stoffwechsellehre die Auffassung, die Leber habe die Aufgabe, giftige Stoffe, die das Pfortaderblut als Schlacken und Abfälle des Stoffwechsels aus dem Darm abführt, aufzufangen und zu zerstören.

Namentlich in der ausländischen (besonders französischen) Literatur sind für diese Annahme eine Reihe von Belegen enthalten, die im Tierexperiment die giftbindende und giftparalysierende Rolle der Leberzellen zu stützen suchen. Von neueren Arbeiten hierüber nennen wir nur Roger, der die Tatsache für das Strychnin und für das Atropin nachwies. Schupfer zeigte diese Schutzwirkung auch gegenüber anderen Alkaloiden und Slowzoff fand, dass Arsenik bei chronischer Arsenikvergiftung durch die Leberzellen gebunden wird. Allerdings erstreckt sich dieser Einfluss nicht gleichmässig auf alle Gifte; Bakterien (Zagari) und den namentlich in älteren Kulturen enthaltenen Bakterientoxinen gegenüber versagt er (Roger); auch wird von manchen Autoren angegeben, dass andere Organauszüge in ihrer entgiftenden Wirkung der Leber nicht nachstehen (Abelous).

Diese Schutzkraft der Leber kann durch mannigfache Eingriffe verringert werden; Läsion der Leberzellen im Experiment setzt sie herab, wie am Strychnin wenigstens nachgewiesen worden ist: Nahrungsentziehung und schlechte Ernährung sind von demselben Einfluss (Roger und Garnier).

Leidet nun bei Krankheiten der Leber diese entgiftende Aufgabe des Organes bzw. macht sich ein Ausfall dieser Funktion im Stoffwechsel fühlbar?

Wenn dies überhaupt der Fall ist, so muss es zu einem vermehrten Auftreten giftiger Abbauprodukte des Stoffwechsels kommen; der Nachweis derselben kann entweder auf direktem, oder indirektem Wege in den Sekreten geführt werden, auf erstem Wege durch die chemische Analyse, auf dem andern durch das physiologische Experiment. Am häufigsten ist das letztere gewählt worden, die Prüfung der Giftigkeit des Harnes bei Leberkranken Auch der normale Harn führt, bei einem Tier in die Venen gespritzt, toxische Wirkungen herbei, bei einer gewissen Dosis sogar den Tod. Von letzterer Dosis ist man, um einen zahlenmässigen Ausdruck zu gewinnen, ausgegangen und hat nach dem Vorschlage von Bouchard die tödliche Harnmenge für ein Kilo Tier als Urotoxin bezeichnet. Bei Leberkranken ist nun die Harngiftigkeit, die Menge des ausgeschiedenen Urotoxins, wie zahlreiche übereinstimmende Berichte namentlich ausländischer Autoren angeben, auf diese Weise deutlich erhöht gefunden worden. Trotzdem ist die Skepsis, die diesen Befunden in Deutschland von Anfang an entgegengebracht worden ist, vollauf gerechtfertigt; wie sich herausgestellt hat, ist die Methode durchaus nicht imstande, einen Aufschluss über im Organismus gebildete bzw. ausgeschiedene chemische Stoffwechselgifte zu geben. Denn wie van der Bergh und Posner und Vertun nachgewiesen haben, ist ein Teil der Giftwirkung des normalen Harnes gar nicht auf chemische Stoffe zurückzuführen, sondern beruht auf physikalischen Gesetzen, der Verschiedenheit der osmotischen Spannung des injizierten Harnes und des Blutes der Versuchstiere: Je grösser die erstere ist, bzw. je differenter von der des Blutes, um so grösser ist auch die toxische Wirkung und häufig nahezu mit den äquimolekularen Kochsalzmengen übereinstimmend. Erst, wenn man von der Giftwirkung das abzieht, was auf Rechnung der Unterschiede in der „Isotonie" beider Flüssigkeiten zu setzen ist, würde man den rein chemischen Anteil ermitteln können; aber auch die vielfach auf eine derartige Versuchsanordnung verwendete Mühe hat bis jetzt zu einer in Zahlen ausdrückbaren Grössenbestimmung desselben nicht geführt. Wir

werden daher gut tun, diese „biologische“ Methode nicht zu hoch zu bewerten und aus der grösseren Giftigkeit des Harnes Leberkranker allein noch keine Schlüsse auf eine mangelhaft entgiftende Funktion des Organs ziehen.

Eher lassen sich eine Reihe auf anderem Wege gewonnener experimenteller Erfahrungen so deuten, dass die Leber eine gewisse „umformende“ Tätigkeit besitzt und namentlich giftige Produkte, die im Darme entstanden sind, unschädlich macht, nicht sowohl durch die Behinderung der äusseren Sekretion, der Gallenabscheidung, deren Einfluss wir noch später würdigen, als durch die Tätigkeit des Parenchyms selbst, eine Art innerer Sekretion, wenn man will (H. Strauss). So spielt die Leber eine besondere Rolle für die Bildung der Glykuronsäureverbindungen und wir haben früher gesehen, dass die Aufgabe der Glykuronsäure eine entgiftende ist. Des weiteren geht wahrscheinlich auch ein die Azidosis, die Säurevergiftung hemmender Prozess in der Leber vor sich: Wenigstens spricht dafür der Befund von Geelmuyden, der die normale, wie die diabetische Leber immer viel azetonärmer fand, als andere Organe. Und auch die Angabe von Waldvogel lässt sich kaum anders deuten, wonach die gewöhnliche azidosehemmende Wirkung der Kohlehydrate vermisst wird, wenn sie mit Umgehung des Pfortaderkreislaufs subkutan einverleibt werden.

Jedenfalls versprechen gerade Untersuchungen, die sich mit dem Auftreten von verschiedenen intermediären Stoffwechselprodukten bei Lebererkrankungen beschäftigen, noch manches neue Licht auf die sog. entgiftende Funktion der Leber zu werfen. Allerdings darf man eindeutige Ergebnisse bei pathologischen Leberaffektionen, auch mit hochgradiger Zerstörung des Organs, deswegen nicht immer erwarten, weil bei Leberinsuffizienz auch die antitoxische Aufgabe wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade anderweitig übernommen wird.

e) Störungen der Gallensekretion und ihr Einfluss auf den Stoffwechsel.

Die Störungen der Gallensekretion, die mit Lebererkrankungen verbunden sind, könnten in zweifacher Weise für den Stoffwechsel

von Bedeutung sein. Einmal durch den direkten Einfluss der resorbierten Gallenbestandteile und zweitens durch den Ausfall der Galle bzw. der Funktionen, welche dieselbe für Verdauung und Resorption der Nahrungsbestandteile im Darmkanal zu erfüllen hat.

In ersterer Beziehung existiert, trotzdem in den Gallensäuren zweifellos giftige Bestandteile in den Kreislauf gelangen, eine, den theoretischen Erwägungen entsprechende Wirkung nicht: Weder der Gesamtstoffwechsel, noch der Eiweissstoffwechsel Ikterischer weist Verhältnisse auf, die auf einen Gewebszerfall toxogenen Ursprungs deuten lassen (F. Müller u. a.).

Der Widerspruch klärt sich dadurch auf, dass die Menge der resorbierten giftigen Gallenbestandteile bei Ikterus eine verhältnismässig geringfügige ist, indem wenigstens die Produktion der Gallensäuren von der Leber verhältnismässig rasch eingeschränkt wird. Nach den übereinstimmenden Angaben fast aller Autoren ist die Menge der Gallensäuren im Harn Ikterischer gering, und nimmt im Verlaufe des Ikterus noch ab.

Welchen Einfluss hat nun der Abschluss der Galle auf den Stoffwechsel:

1. Die Eiweissverdauung bzw. die Eiweissresorption leidet so gut wie gar nicht. F. Müller fand bei Ikterischen 11 % Eiweissverlust durch den Darm gegenüber 7,1 % bei Normalen und auch nach Schmidt ist die Verschlechterung der Ausnutzung des Eiweisses bei Gallenabschluss verhältnismässig gering. Rosenberg sah im Tierversuch, dass selbst ausserordentlich grosse Eiweissmengen bei Gallenmangel in normaler Weise resorbiert wurden.

2. In viel auffallenderer Weise ist dagegen die Fettausnutzung geschädigt. Der Fettverlust betrug nach F. Müller im Verhältnis zur Aufnahme 55 % statt 8,2 % bei Gesunden. Allerdings geben andere Autoren niedrigere Zahlen an: So betrug der Ausnutzungsverlust in den Untersuchungen von Schmidt im Mittel nur etwa 25 %, trotzdem der Gallenabschluss ein totaler war. Diese schlechte Ausnutzung der Fette soll nach F. Müller indirekt auch die Verdauung des Eiweisses in Mitleidenschaft ziehen.

3. Für die Resorption der Kohlehydrate erwies sich dagegen der Gallenabschluss ohne wesentliche Bedeutung (F. Müller, Schmidt).

4. Unter dem Einfluss des Gallenabschlusses nimmt mitunter die Summe derjenigen Ausscheidungsprodukte im Harn zu, welche auf eine Zunahme der Fäulnisprozesse schliessen lassen. Die Lehre von der fäulniswidrigen Wirkung der Galle ist allerdings, seitdem sie zum ersten Male von Bidder und Schmidt aufgestellt wurde, noch immer nicht mit Sicherheit entschieden, zum Teil wohl deshalb, weil die Methodik der einzelnen Autoren verschieden ist. Ein Teil derselben nimmt als Massstab die antifermentative Wirkung der Galle bzw. der Gallensäuren im Reagenzglasversuch an und kommt dann vorwiegend zu positiven Resultaten hinsichtlich ihres fäulnishemmenden Einflusses. Ein anderer berücksichtigt die Aetherschwefelsäuren als hauptsächlichsten Indikator der Eiweissfäulnis. Hier widersprechen sich die Resultate schon erheblich; den eine Vermehrung bei Gallenabschluss meldenden (F. Müller, Brieger, Biernatzki, Schmidt, Böhm u. a.) stehen entgegengesetzte Angaben von Röhmann, v. Noorden u. a. entgegen.

Jedenfalls genügt die Bestimmung der Aetherschwefelsäuren oder anderer aromatischer Substanzen (Indikan) allein nicht, um eine Vermehrung der Fäulnisvorgänge im Darm bei Gallenabschluss zu konstatieren oder auszuschliessen.

Neben derselben ist zum mindesten noch die Untersuchung auf flüchtige Fettsäuren als Zeichen saurer Gärung vorzunehmen (F. Blumenthal, Strauss und Philippsohn). Hierüber liegen bis jetzt nur vereinzelte Befunde vor, die ein abschliessendes Urteil nicht gestatten.

Anhang: Krankheiten der Milz.

Ueber die Bedeutung der Milz für die Stoffwechselvorgänge ist nur wenig bekannt. Erkrankungen der Milz kombinieren sich überdies so häufig mit Erkrankungen anderer Organe, speziell der Leber, dass die Veränderungen des Stoffwechsels, die sich finden, mehr auf das Konto dieser zu setzen sind. Soweit die Milz als blutbildendes Organ in Betracht kommt, macht sich ihr Einfluss bei den Erkrankungen des Blutes geltend (s. diese).

Eigenartig und der Erwähnung wert erscheint die Rolle, welche die Milz bei dem Krankheitsbilde spielt, auf das Banti und Senator neuerdings die Aufmerksamkeit gelenkt haben, bei der

Bantischen Krankheit. Weisen schon die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde darauf hin, dass die der initialen Milzschwellung folgende Anämie und Lebercirrhose „die Wirkung einer chronischen Vergiftung ist, deren Ausgangspunkt nur in der Milz liegen kann, weil mit deren Beseitigung die Anämie heilt“ (Senator), so ist der primäre toxische Einfluss der Milz auf den Stoffwechsel durch Untersuchungen von Umber neuerdings glänzend bestätigt worden.

Es zeigte sich als charakteristisch für den Stoffwechsel zunächst ein erheblicher Eiweisszerfall trotz reichlicher Ernährung und Fettzunahme (also ähnlich wie im Fieber). Erst durch eine exorbitante Nahrungszufuhr konnte positive Sticktoffbilanz erzielt werden: Also ganz im Gegensatz zu andern Fällen von Anämie ein toxischer Eiweisszerfall. Das Bild änderte sich mit einem Schlage nach der operativen Entfernung der Milz; nunmehr hörte nicht nur der Eiweisszerfall auf, sondern es war sogar eine Tendenz zum Eiweissansatz deutlich ersichtlich.

Damit ist der sichere Beweis geführt, dass in der Milz ein den Stoffwechsel toxisch beeinflussendes Moment vorhanden war, das die pathologische Eiweisseinschmelzung verursachte.

Interessant ist in dem beobachteten Falle auch das Verhalten der Purinkörper. Bei purinfreier Nahrung, wo es sich also im wesentlichen nur um endogene Purinbildung handelte, fand ein ganz gesetzmässiges, periodisches Aufwärtsschwanken der Werte für die Harnpurine statt, wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem zeitweisen Einschwemmen von Kerntrümmern der in der Milz untergehenden Blutkörperchen.

IX. Kapitel.

Erkrankungen des Darms und des Pankreas.

I. Die Erkrankungen des Darms.

Der Darm ist zunächst hauptsächlichster Ort der Resorption; darum werden wir in erster Reihe Störungen der Resorption bei Erkrankungen des Darmes zu erwarten haben. Daneben spielt er, wie wir neuerdings wissen, auch bei der Verdauung, speziell der Eiweissspaltung eine Rolle. Weiterhin funktioniert er bis zu einem gewissen Grade als Sekretionsorgan, indem einzelne Teile der Nahrung in weit grösserem Umfang auf diesem Weg, als durch die Nieren ihren Weg aus dem Körper nehmen. Endlich ist er schon unter normalen Verhältnissen der Ort bakterieller Zersetzungsvorgänge, und wir werden zu untersuchen haben, inwieweit bei Darmaffektionen eine pathologische Steigerung oder ein veränderter Ablauf derselben vorkommt bzw. wie ihr Einfluss sich im Stoffwechsel geltend macht.

a) Die Resorption bei Darmerkrankungen.

Wenn wir im folgenden die Störungen derselben betrachten, so müssen wir dabei berücksichtigen, dass für den Grad derselben nicht nur die Darmerkrankung als solche verantwortlich zu machen ist, sondern auch ein eventuelles Fehlen der in den Darm einfliessenden Sekrete der benachbarten grossen Unterleibdrüsen, Leber und Pankreas. Inwieweit Galle und Pankreassekret die Resorption beeinflussen, darüber ist in den betreffenden Abschnitten das nähere nachzulesen. Im übrigen hängt die Störung von der

Ausdehnung des pathologischen Prozesses ab — wissen wir doch aus chirurgischen Erfahrungen, dass relativ grosse Darmabschnitte ausgeschaltet werden können, ohne dass die Ausnutzung der Nahrung Not leidet, dass aber ein erhebliches Defizit in derselben eintritt, wenn etwa $2^1/_2$ m von dem Darmrohr und darüber reseziert worden sind —, ferner von seiner Art und von seinem Sitz.

1. Die Eiweissresorption: Wir bestimmen den Grad derselben durch die Eiweissmenge, die als Stickstoff in den Fäzes erscheint. Wir dürfen dabei aber nicht vergessen, dass in dieser Berechnung ein Fehler enthalten ist, dessen Grösse unter Umständen nicht einmal abzuschätzen, geschweige denn zu berechnen ist. Denn der N-Gehalt der Fäzes wird zum Teil allerdings exogenen Ursprunges sein, d. h. er wird bedingt durch den nicht resorbierten Anteil der Eiweissnahrung. Zum Teil wird er aber endogener Natur sein, d. h. er wird herrühren von den Darmsekreten selbst, ferner von abgestossenem Epithel des Darmes und endlich von abnormen Beimengungen, wie Blut und Eiter. In der Tat lässt sich auf dem bis jetzt üblichen Wege der N-Bestimmung in den Fäzes zur Zeit die Grösse des nicht resorbierten Teiles der Eiweissnahrung nicht exakt bestimmen[1]), wenigstens nicht unter pathologischen Verhältnissen. Wir wissen nur, dass einfache Diarrhöen, selbst bei langer Dauer, nicht mit mangelhafter Eiweissresorption einherzugehen brauchen. Dagegen erreicht dieselbe hohe Grade bei den Darmstörungen im Säuglingsalter, ferner bei Amyloid des Darmes, Tabes meseraica und Stauungszuständen.

2. Die Resorption des Fettes: Auch hier lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, wieviel von dem in den Fäzes erscheinenden Fette der Fahrung entstammt, wieviel den Darmsekreten selbst. Selbst bei völlig fettfreier Nahrung fand Rubner in den Fäzes immer noch 3—6 g Aetherextrakt. Indessen sind es in der Hauptsache wohl Verschlechterungen der Resorptionsbedingungen, welche zum Auftreten grösserer Mengen von Fett in den Darmentleerungen führen. Besonders gross ist der Fettgehalt bei den Dyspepsien im Säuglingsalter; bei Erwachsenen gehen Darm-

1) Nach Rieder beträgt bei gemischter Kost der aus dem Organismus selbst stammende N-Anteil des Kotes 29 %.

katarrhe zwar häufig, aber durchaus nicht immer mit einer nennenswerten Verschlechterung der Fettresorption einher, gross dagegen sind die Fettverluste bei Tabes meseraica (Schmidt ca. 21 %) Amyloiddegeneration (Müller 32,9 %) und Darmtuberkulose (Weintraud 30—37 %).

3. Die Resorption der Kohlehydrate: Bei diarrhoischen Stuhlgängen ist wiederholt Zucker gefunden worden (von Leyden und Klemperer u. a.). Ueber die Mengenverhältnisse liegen genauere Untersuchungen nicht vor.

Grössere Mengen von Stärke werden nach den Untersuchungen von Schmidt und Strassburger besonders bei krankhaften Veränderungen des Dünndarms unbenutzt ausgeschieden, und zwar nur bei Störungen, die ausgedehnter diffuser Natur sind, während bei mehr zirkumskripten Läsionen, Geschwüren u. dgl. nach den genannten Autoren eine Resorptionsbehinderung der Kohlehydrate nicht nachweisbar zu sein braucht. Diarrhöen können dabei vorhanden sein, aber auch fehlen.

Im ganzen ist der absolute Verlust, den der Organismus auf diese Weise an Nahrungsmaterial erleidet, nicht gross, denn die Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken sind nicht bedeutend, wenn auch der relative Gehalt der Fäzes an Stärke beträchtlich erhöht sein kann.

Möglicherweise eröffnet neue Gesichtspunkte für die Resorptionsgrösse bei Darmkrankheiten die in jüngster Zeit geübte Betrachtungsweise der durch die Fäzes dem Organismus entzogenen Stoffe nach ihrem kalorischen Werte, die anscheinend exakter ist, als die nur in chemischer Richtung angestellten Ausnutzungsversuche.

Bei der von Schmidt und Strassburger angegebenen „Probediät“ verlassen durch den Darm unter normalen Verhältnissen etwa 3,7 % der eingeführten Kalorien unbenutzt den Organismus. Diese „Probediät“ besteht aus 1,5 Liter Milch, 100 g Zwieback, 2 Eiern, 50 g Butter, 125 g Rindfleisch, 190 g Kartoffeln und 80 g Hafergrütze = 102 g Eiweiss, 111 g Fett, 191 g Kohlehydrate, entsprechend 2234 Kalorien (Rohkalorien). Bei Darmerkrankungen besitzen wir bis jetzt nur Untersuchungen von Lohrisch, die den Energiewert der Fäzes messen. Dieselben zeigen, dass der Prozentgehalt an Energie, der unter diesen Umständen

dem Organismus verloren geht, ein wesentlich höherer ist. Eine Ausnahme macht nur die chronische Obstipation, bei der die Ausnutzung eine sehr gute ist.

b) Die Darmverdauung bei Darmkrankheiten.

Wir haben früher gesehen, dass das Eiweiss im Dünndarm bis zu seinen kristallinischen Endprodukten, den Aminosäuren, gespalten wird. Im Dickdarm fehlen dieselben. Der Stickstoff des Dickdarminhaltes besteht zum Teil aus Ammoniak, zum Teil aus weitern Spaltungsprodukten der Aminosäuren, zum Teil endlich aus Xanthinbasen, die der beständigen Mauserung und Abstossung der Darmepithelien, daneben auch den Sekretionsprodukten des Darmrohres entstammen (Glässner). Ueber den Ablauf der chemischen Prozesse im Darm unter pathologischen Umständen sind unsere Kenntnisse noch sehr lückenhaft. Wir wissen vorläufig nur durch Untersuchungen von Glässner, dass bei experimenteller Obstipation die Mischung der Eiweisssubstanzen im Kot sich ändert und die Menge der basischen Eiweissspaltungsprodukte zunimmt. Es scheint also das Eiweissmolekül unter diesen Umständen in anderweitiger, vielleicht minderwertiger Weise, als sonst abgebaut zu werden. Auf die Bedeutung dieser Tatsache für die Lehre von der „Autointoxikation" bei Darmkrankheiten kommen wir weiter unten noch zurück.

c) Die Sekretion bei Darmkrankheiten.

Ueber die Sekretion im Darm ist schon unter normalen Umständen wenig bekannt. Fest steht nur, dass, wie schon oben erwähnt, sowohl ein Teil des Fäzes-N vom Körper stammt — nach Strassburger bei leicht verdaulicher Kost fast die Hälfte — als auch ein Teil des Fettes. Daneben ist der Darm die Hauptsekretionsstätte für eine Reihe von Stoffen, vor allem für Eisen, Kalk, Phosphate. Das Verhältnis, in welchem sich Nieren und Darm an der Elimination dieser Stoffe beteiligen, ändert sich bei Erkrankungen der Nieren; es ändert sich ferner, wie wir gesehen haben bei der Phosphaturie. Bei Darmkrankheiten liegen grössere Untersuchungsreihen über Sekretionsstörungen bis jetzt nicht vor.

d) Die Steigerung der Zersetzungsvorgänge im Darme.

Für die Ernährung des Menschen und der Tiere ist die Tätigkeit der Darmbakterien unbedingt notwendig. Wenn es auch in mühevollen Versuchen Nutall und Tierfelder gelungen ist, zu zeigen, dass man steril geborene Tiere (Meerschweinchen) eine Zeit lang mit steriler Nahrung (Milch) ernähren kann, so lehren andererseits die Experimente von Schottelius, dass Hühnchen bei steriler Züchtung und bakterienfreier Nahrungsaufnahme niemals eine Gewichtszunahme aufweisen, dass das Leben nur auf Kosten der im Körper des neugeborenen Tieres selbst vorhandenen Nahrungsstoffe gefristet wird, und dass solche Tiere sich eigentlich nicht anders verhalten als Hungertiere, dass von einem Stoffwechsel und einem Aufbau der eingeführten Nahrung zu Körpersubstanz bei ihnen nicht die Rede ist.

Wenn somit die reichhaltige Bakterienflora, die wir im menschlichen Darm finden, eine biologische Notwendigkeit darstellt, so wird sich andrerseits fragen: Wie steht es mit ihrer Vermehrung, wie sie bei verschiedenen pathologischen Affektionen des Darmes die Regel bildet und wie sie sich nicht nur in quantitativer Richtung, sondern auch in dem Auftreten zahlreicher, von den gewöhnlichen Formen verschiedener Abarten äussert; welchen Einfluss übt sie auf den Stoffwechsel aus?

Diese Frage führt uns auf eines der umstrittensten Gebiete des Stoffwechsellehre, nämlich das der sog. enterogenen Autointoxikation.

Dass durch schädliche Stoffe, die unter gewissen pathologischen Bedingungen im Verdauungsapparat gebildet werden, ein allgemeiner Symptomenkomplex ausgelöst wird, der unter dem Bilde einer Vergiftung verläuft, ist zum ersten mal durch Senator einwandsfrei gezeigt worden. Allerdings können nur solche Beobachtungen als Stütze für die Lehre einer enterogenen Autointoxikation durch Steigerung der schon unter normalen Verhältnissen im Darme sich abspielenden Fäulnisprozesse verwertet werden, bei denen einmal der Nachweis des Giftes geführt wird (in dem erwähnten Falle war es Schwefelwasserstoff), zweitens seine Entstehung im Magendarmkanal selbst und nicht erst in den Geweben sicher gestellt ist, und endlich auch sein Uebergang

in den Organismus, seine Resorption und Ausscheidung durch die Sekrete nachgewiesen ist. Prüft man die in der Literatur niedergelegten Fälle von Autointoxikation vom Magen und Darmkanal aus nach diesen Gesichtspunkten, so halten allerdings nur die wenigsten der Kritik Stand.

Eine gewisse experimentelle Begründung hat nun die Annahme einer Autointoxikation durch Produkte der Darmverdauung bezw. der Darmfäulnis in den oben erwähnten Versuchen von Glässner gefunden. Glässner konnte zeigen, dass bei künstlicher Erzeugung von langandauernder Obstipation sich ganz charakteristische Erscheinungen entwickeln: Die Tiere magern zusehends ab und gehen unter allmählich zunehmender Kachexie zu Grunde. Dabei ergaben die Stoffwechseluntersuchungen einen hochgradigen Eiweisszerfall, wie wir ihn als einen toxischen wiederholt schon kennen gelernt haben und, was das bemerkenswerteste ist, während der Obstipation eine ausserordentlich vermehrte Ammoniakausscheidung, die unmittelbar nach der Entleerung von Fäces wieder zur Norm zurückkehrt. Das deutet auf eine Säurevergiftung hin, die augenscheinlich nicht allein mit dem Eiweisszerfall zusammenhängt — sonst würde sie nicht nur in der Zeit gehinderter Stuhlentleerung zu konstatieren sein —, sondern mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine Resorption von sauren Fäulnisprodukten aus dem Darm zurückzuführen ist.

Damit würde in Einklang stehen, dass bei den Magen- und Darmstörungen der Kinder nach Czerny und Keller eine reichliche Ammoniakausscheidung nachzuweisen ist, die diese Autoren wenigstens auf eine Säurevergiftung zu beziehen geneigt sind.

Immerhin sind wir bezüglich eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen den im Darm gebildeten toxischen Produkten und den beobachteten klinischen Erscheinungen nur auf Hypothesen angewiesen. Dagegen liegt ein reiches Tatsachenmaterial darüber vor, welche Substanzen als Zeichen vermehrter Fäulnisprozesse bei Darmkrankheiten im Stoffwechsel auftreten resp. zur Auscheidung gelangen.

Als einen Massstab für die Beurteilung der Eiweissfäulnis haben wir früher das Indikan kennen gelernt; über seine Steigerung unter pathologischen Bedingungen, die die Intensität der Eiweissfäulnis erhöhen, haben uns in letzter Zeit namentlich die Methoden,

die eine wenigstens annähernde quantitative Bestimmung des Indikans ermöglichen (Wang, H. Strauss, Bouma), unterrichtet.

Die am längsten (Jaffé) bekannte Tatsache ist die fast konstante ausserordentliche Vermehrung des Harnindikans bei dem Darmverschluss, der nicht innerhalb kurzer Zeit seine Lösung findet. Indessen zeigt sich, wie ebenfalls Jaffé konstatiert hat, wenigstens im Tierexperiment ein erheblicher Unterschied, je nachdem die Okklusion den Dünndarm oder den Dickdarm befällt. Im ersteren Falle ist die Indikanurie sehr ausgesprochen, während sie im letzteren erheblich geringer ist, mitunter gänzlich ausbleibt. Der Grund liegt darin, dass im Dünndarm ein erhebliches eiweisshaltiges Material ist, das bei Stagnation der Fäulnis unterliegt, während in den Dickdarm nur so geringe Reste verdauten oder unverdauten Eiweisses eintreten, dass zur Putreszenz wenig oder gar keine Gelegenheit ist.

Beim Menschen liegen die Verhältnisse allerdings nicht so eindeutig; hier führt länger bestehender Dickdarmverschluss allmählich auch zu Stagnation im Dünndarm oder zu konsekutiver Peritonitis, die beide eine beträchtliche Indikanurie hervorrufen. Indessen kann doch das späte Auftreten einer Indikanurie bei Darmverschluss mit ziemlicher Sicherheit auf den Sitz des Hindernisses im Dickdarm bezogen werden.

Ausser dem Ileus gehen eine Anzahl von Darmerkrankungen mit vermehrter Eiweisszersetzung durch Bakterienwirkung einher und weisen demgemäss quantitativ mitunter ausserordentlich erhöhte Indikanurie auf: Diffuse eitrige Peritonitis, akute und chronische Erkrankungen der Darmschleimhaut des verschiedensten Ursprunges und durch die verschiedensten indolbildenden Bakterien bedingt, unter denen das gewöhnliche Bacterium coli, ferner der Erreger der asiatischen Cholera und der Cholera nostras obenan stehen.

Diarrhoen, die nicht zu einer Putreszenz führen resp. nicht durch infektiöse indolbildende Keime veranlasst sind, also z. B. durch Abführmittel etc., haben keine Vermehrung der Indikanurie zur Folge; die vermehrte Peristaltik wirkt sogar der Indikanbildung entgegen.

Auch die einfache chronische Obstipation, ebenso wie der

unvollständige Darmverschluss gehen nur selten mit vermehrter Indikanausscheidung einher.

Neben dem Indol, der Muttersubstanz des Indikans, tritt als ein Produkt bakterieller Zersetzung das Phenol auf. Phenolkörper finden sich bei Darmkrankheiten häufig ebenso gesteigert, wie das Indikan, doch geht Phenol- und Indikanausscheidung durchaus nicht immer parallel, da die einzelnen bei der Zersetzung im Darm beteiligten Spaltpilze nicht in gleicher Weise Indol- und Phenolbildner sind, vielmehr eine Reihe von ihnen nur Indol, aber kein Phenol zu bilden im Stande sind. Aus diesem Grunde ist auch das Indikan ein viel exakterer Indikator der Darmfäulnis als das Phenol.

Bezüglich der Aetherschwefelsäuren, d. h. der Summe der an die Schwefelsäure gebundenen aromatischen Substanzen, haben wir schon früher auf die Bedenken hingewiesen, die sich gegen die Giltigkeit dieses allgemeinen Indikators für die Darmfäulnis aufdrängen. Tatsache ist jedenfalls, dass bei allen Darmaffektionen, bei denen es zu langdauernder Stagnation mit nachfolgender Putreszenz des Darminhaltes kommt, auch die Ausscheidungsgrösse dieser Produkte steigt. Vom geringsten, manchmal sogar gänzlich fehlenden Einflusse scheint die gewöhnliche Obstipation zu sein. Dagegen finden wir beim Darmverschluss, gleichgiltig, aus welchen Ursachen er erfolgt, die höchsten Zahlen, welche für die Aetherschwefelsäure überhaupt berichtet werden.

Wir haben uns bis jetzt hauptsächlich mit den Produkten der Eiweissfäulnis im Darme befasst; es ist nun die Frage, ob auch die gesteigerte Fettzersetzung unter pathologischen Umständen zum Auftreten abnormer Stoffwechselprodukte führt. In dieser Beziehung ist mit Rücksicht auf die modernen Theorien besonders wichtig der wiederholt, zuerst von Lorenz, beschriebene Befund einer Acetonurie bei Affektionen des Digestionsapparates. In erster Reihe spielt in allen diesen Fällen die gleichzeitig vorhandene Inanition sicherlich eine wesentliche Rolle. Es wäre aber, nachdem die Entstehung der Acetonkörper aus Fettsäuren über allen Zweifel sichergestellt ist, immerhin möglich, dass eine „enterogene" Acetonurie (Strauss und Philippsohn, Waldvogel) durch Zunahme der Fettsäuren im Darme vorkommt.

Der exakte Beweis für diese Umwandlung von Fettsäure im Darm zu Aceton ist allerdings bis jetzt noch nicht geliefert, so dass wir vorläufig keinen Grund haben, für die Acetonurie bei Darmkrankheiten eine Entstehung in loco anzunehmen.

II. Erkrankungen des Pankreas.

Erkrankungen des Pankreas machen sich sowohl in mangelhafter Ausnutzung von Eiweiss, als in Störungen der Fettresorption als endlich in einer Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels geltend. So wenig zahlreich auch die beobachteten und durch die Autopsie bestätigten Fälle einer sicheren Pankreaserkrankung sind, so besitzen wir doch eine Reihe von Untersuchungen, die im Verein mit dem Tierexperiment unseren Kenntnissen über die Rolle des Pankreas im Stoffwechsel eine gesicherte Grundlage geben. Dabei ist zu beachten, dass bei akuten Veränderungen des Drüsenparenchyms die Abweichungen von der Norm weit intensiver sind, als bei allmählich sich entwickelnden Prozessen, bei denen ein gewisser Ausgleich durch andere Organe stattzufinden scheint.

Störungen in der Eiweissresorption sind sowohl im Tierexperiment (Abelmann, Sandmeyer, Rosenberg) als auch am Menschen (Hirschfeld, Weintraud, v. Noorden und Deucher, Salomon, Glässner und Siegl) beobachtet worden. Die mangelhafte Eiweissausnutzung kann einen sehr hohen Grad erreichen: Das zeigt sich an pankreaslosen Tieren — hier wurden ca. 65 % des eingeführten Stickstoffes aus dem Eiweiss unresorbiert ausgeschieden — als auch fast in der gleichen Höhe bei Pankreaserkrankungen mit Zerstörung der Drüse: Salomon sah ca. 30 %, Glässner und Siegl über 50 % des Nahrungs-N in den Fäces wieder erscheinen, Werte, wie sie kaum bei andern Affektionen beobachtet werden.

Eingehender studiert ist das Verhalten der Fettresorption und der Fettspaltung bei Fehlen der Pankreasfunktion.

Bezüglich ersterer sind die Resultate nicht ganz eindeutig. F. Müller hatte keine Vermehrung der in den Fäces ausgeschiedenen Gesamtfettmenge gefunden. Allerdings hat demgegenüber das Tierexperiment ergeben, dass Verlust des Pankreas eine relativ grosse Verschlechterung der Fettresorption mit sich

bringt. Und auch die Fälle von Pankreaserkrankungen (ohne Gallenstauung) beim Menschen weisen grosse Zahlen für die Fettverluste durch den Darm auf. So findet Deucher 83 bezw. 52 % Fettverlust, bei Salomon wurden 46,7—61,5 % Fett resorbiert und Glässner und Siegl geben ca. 40 — 50 % Resorption in verschiedenen Versuchsreihen an. Damit vergleiche man den Resorptionswert des Fettes unter normalen Verhältnissen, der nach Schmidt und Strasburger bei einer qualitativ und quantitativ gleichen Nahrung am Gesunden etwa 94,5 % beträgt, d. h. nur 5,5 % gehen verloren.

Auch bezüglich des Einflusses des Pankreas auf die Spaltung des Fettes und das Verhältnis von Neutralfetten, Fettsäuren und Seifen finden sich Widersprüche. Nach Friedrich Müller soll sich der Ausfall des Pankreas weniger durch quantitative Einflüsse auf die Grösse der Fettresorption, als durch qualitative auf die Art der Spaltung geltend machen. Während ohne Pankreaserkrankung etwa $^3/_4$ des Kotfettes gespalten werden, überwiegen bei Mangel des Pankreassekretes die Neutralfette; Fettsäuren und Seifen machen nur $^1/_3$—$^1/_5$ des gesamten Fettes aus, ähnlich wie ja auch im Säuglingsalter, wo noch kein wirksames Pankreassekret abgesondert wird, die Spaltung eine sehr geringe ist.

In demselben Sinne sind auch die Beobachtungen andrer Autoren (v. Noorden, Weintraud, Katz) ausgefallen. Katz kommt auf Grund einer Reihe von Fällen sogar zu dem Ergebnisse, dass eine Herabsetzung der Fettsäuren und Seifen unter 70 % beim Erwachsenen, vorausgesetzt, dass keine Durchfälle bestehen, die infolge vermehrter Peristaltik das Pankreassekret nicht lange genug auf den Darminhalt einwirken lassen, für eine Affektion des Pankreas beweisend ist.

Andererseits sah Deucher in schweren Fällen von Pankreaserkrankung und -Zerstörung keine Verminderung der Fettspaltung und auch im Tierexperiment verläuft die vollständige, wie die teilweise Exstirpation des Pankreas ohne abnormes Verhalten in dieser Beziehung (Rosenberg, Hedon, Ville, Dastre u. a.)

Die Frage ist also noch als eine offene zu bezeichnen; möglich, dass namentlich in Fällen allmählicher Zerstörung des Pankreas Darm- und Magensaft vikariierend dafür eintreten können. Von

letzterem kennen wir wenigstens ein fettspaltendes Ferment (Volhard).

Was endlich die Rolle des Pankreas im Kohlehydratstoffwechsel, zunächst hinsichtlich ihrer Verbrennung, betrifft, so haben wir darüber bei der Betrachtung des Diabetes bereits das Nähere mitgeteilt. In dieser Beziehung ist nun interessant, dass Fälle schwerer Pankreaserkrankungen vorkommen, in denen weder spontane noch alimentäre Zuckerausscheidung auftritt, andere, in denen nur letztere gefunden wird. In seltenen Fällen ist das Auftreten von Maltose im Harne konstatiert (le Nobel, v. Ackern).

Auch die Resorption der Kohlehydrate braucht bei Pankreaserkrankungen nicht stets zu leiden. Im Tierexperiment wird allerdings bei vollständiger Entfernung der Bauchspeicheldrüse ein verhältnismässig starker Reichtum der Fäces an Stärke konstatiert. Beim Menschen dagegen sind schwere Veränderungen des Pankreas mit Verschluss des Ausführungsganges beobachtet, ohne dass erhebliche Mengen von Kohlehydraten unresorbiert den Körper verliessen. Indessen liegen hierüber sehr wenig Untersuchungen vor.

X. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei Nierenkrankheiten.

Die Aenderungen, welche der Stoffwechsel bei Erkrankungen der Niere erfährt, sind in erster Reihe dadurch bedingt, dass die Nieren das hauptsächlichste Sekretionsorgan des Körpers sind, welches dazu bestimmt ist, die unnützen oder sogar schädlichen Schlacken des Stoffwechsels herauszuschaffen. Die selbsttätige, aufbauende Funktion der Nieren ist eine so geringe, übrigens auch in ihren Einzelheiten so wenig erforscht, dass sie füglich ausserhalb des Rahmens der Betrachtung bleiben kann.

Was dem Stoffwechsel der Nierenkranken sein besonderes Gepräge aufdrückt, sind also nicht sowohl Störungen in dem Abbau gewisser Produkte, sondern ihrer Ausscheidung bzw. Retention. Um ein vulgäres Bild zu gebrauchen, nicht die Fabrikation ist im Betriebe des Organismus geschädigt, sondern die Spedition; es kommt, soweit nicht bis zu einem gewissen Grade andere Organe vikariierend die Nierenfunktion übernehmen und dadurch den Ausfall derselben ganz oder teilweise kompensieren, zu einer Anhäufung sonst zu eliminierender Stoffe in Blut und Geweben. Nicht was der Körper ausscheidet, sondern was er zurückbehält, ist für das Geschick der Nierenkranken massgebend. Daraus folgt, dass wir bei Betrachtung des Stoffwechsels Nierenkranker uns nicht damit begnügen können, wie wir dies bei den bisher besprochenen Affektionen taten, den Ablauf der chemischen Prozesse im Körper nur aus der Betrachtung der Ein- und Ausfuhr zu erschliessen. Erst die Bestimmung der Retentionsprodukte in Blut und Geweben wird uns einen Massstab für die Insuffizienz

der Nierenfunktion abgeben und gleichzeitig auch einen Schlüssel für das Verständnis der im Verlaufe von Nierenerkrankungen vorkommenden schwersten Störungen des Stoffwechsels, die unter dem Bilde einer „Autointoxikation“ verlaufen, für die sog. urämischen Erscheinungen.

Das Studium des Verhaltens der einzelnen von der Niere ausgeschiedenen Produkte ist namentlich in dem letzten Dezennium ausserordentlich in die Breite gegangen. Aber vertieft und erweitert ist es erst worden, seit wir gelernt haben, dass unser Bestreben weniger darauf gerichtet sein muss, die Details in der Sekretion der kranken Niere kennen zu lernen, um so weniger, als sie ausserordentlichen Schwankungen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung schon bei einem und demselben Individuum unterliegen, als uns vielmehr ein Gesamtbild von der Leistung der erkrankten Niere zu verschaffen. Die Methoden dazu hat uns die physikalische Chemie an die Hand gegeben.

Die Art der anatomischen Erkrankung der Nieren kann bei Betrachtung ihrer Einwirkung auf den Stoffwechsel in der angedeuteten Hinsicht etwas in den Hintergrund treten. Nicht als ob die verschiedenen Typen der Nierenentzündung, speziell die parenchymatöse und die interstitielle, gewisse Unterschiede auch in den Stoffwechselverhältnissen vermissen liessen, auf die wir gelegentlich noch zu sprechen kommen.

Aber einmal sind reine Typen dieser Formen selten, Uebergänge von der einen zur andern der bei weitem häufigere Befund. Und andererseits wird die Schädigung der sekretorischen Nierenfunktion und damit die Stoffwechselstörung nicht sowohl von der Qualität des zu Grunde gegangenen Nierenparenchyms bestimmt — unsere bisherigen Kenntnisse über die elektiven Fähigkeiten einzelner Nierenabschnitte und damit für eine topische Nierendiagnostik sind wenigstens noch zu gering, um darauf etwaige Ausscheidungsdifferenzen zurückzuführen —, als vielmehr von dem Grade der Kompensation, den das restierende Nierengewebe zu leisten imstande ist. Nicht der anatomische, sondern der funktionelle Ausfall bzw. sein Wiederersatz ist für den Grad der Stoffwechselanomalien bei Nierenkrankheiten das Massgebende.

1. Der Eiweissstoffwechsel bei Nierenkrankheiten.

a) Der Gesamtstickstoff.

Weniger, als in den meisten andern Krankheiten schmiegt sich bei den entzündlichen Affektionen der Niere — sie kommen besonders für die folgende Betrachtung in Frage — die Eiweissausfuhr der Eiweisseinfuhr an. Aber die Retention von Stickstoff ist doch nicht, wie man früher angenommen hat, die Regel. Es wäre durchaus verfehlt, wollte man aus der Menge des zurückgehaltenen Stickstoffs etwa einen Schluss auf den Grad der Niereninsuffizienz ziehen und dieselbe bzw. die Schwere der Erkrankung einzig allein damit in Beziehung setzen. Im Gegenteil, wie frühere Untersuchungen von Fleischer, Prior, von Noorden und Ritter, Kornblum gezeigt haben, neuere von Köhler, Butler und French, Troitzki, Rzetkowski u. a. bestätigen, kommen eigentlich bei Nephritiden alle Möglichkeiten einer Stickstoffbilanz vor: Die positive wechselt mit der negativen und endlich kann wochenlang auch die Ausfuhr der Einfuhr völlig die Wage halten; gerade in dieser Regellosigkeit liegt das für Nierenkranke charakteristische. Sicher ist jedenfalls, dass man dort, wo die Ausfuhr längere Zeit hinter der Einfuhr zurückbleibt, das Recht hat, von einer Retention von stickstoffhaltigen Produkten in den Geweben zu sprechen und nicht etwa einen Eiweissansatz anzunehmen. Aber diese mangelhafte Sekretionsfähigkeit der Niere für den Stickstoff geht doch durchaus nicht den übrigen Symptomen der Niereninsuffizienz und speziell nicht den klinischen Zeichen derselben parallel; eine Verschlimmerung des Krankheitsprozesses, vor allem das Auftreten urämischer Anzeichen ist nicht oder wenigstens nicht immer daran geknüpft. Umgekehrt kann die Urämie sogar bei dem Mangel jeder Retention einsetzen, wie in einer über 41 Tage sich erstreckenden Beobachtung Butler und French nachwiesen.

Der Wechsel in der Ausscheidungsfähigkeit der kranken Niere für die stickstoffhaltigen Abbauprodukte ist da leicht verständlich, wo auch die Wasserausscheidung Schwankungen unterliegt; wo sie versiegt, wie in den ersten Tagen akuter Nephritis oder bei akuten Exazerbationen chronischer Prozesse, bleiben auch die festen Bestandteile zurück, während sie in reichlichem Strome den Körper verlassen, wo eine vermehrte Harnflut sie herausspült; ferner wird das

Auf- und Abschwanken der Oedeme, die einen Teil des Eiweisses festhalten, sich in der geringern oder grössern Ausscheidung des Stickstoffs durch die Nieren geltend machen. Aber auch, wenn derartige Verhältnisse nicht vorliegen, wenn sich die Nieren im Stadium der „Kompensation“ befinden, ist diese Regellosigkeit in der Stickstoffausfuhr eine ausgesprochene und besonders deutliche gegenüber dem verschiedenen Eiweissgehalt der Nahrung; der Nierenkranke ist viel schwerer in das Eiweissgleichgewicht zu bringen, als der Gesunde und reagiert auf Erhöhung oder Erniedrigung der Eiweisszufuhr in ganz unberechenbarer Weise (Hirschfeld, Rzetkowski). Stoffwechselversuche bei Nierenkranken können also nur über den augenblicklichen Zustand der Niere hinsichtlich der Ausscheidungsfähigkeit für Stickstoff etwas aussagen; dieselbe kann sich wenige Tage später ganz anders verhalten, und aus diesem Umstande, dem nicht immer genügend Rechnung getragen wird, resultieren die differenten und sich teilweise widersprechenden Angaben der einzelnen Autoren.

b) Der Abbau des Eiweisses.

1) Die Ausscheidung des Harnstoffs im Verhältnis zum Gesamtstickstoffe ist bei Nierenkranken eine ausserordentlich schwankende; im Ganzen hängt sie davon ab, inwieweit sich andere Produkte der Eiweisszersetzung mehr als in der Norm in den Vordergrund drängen. Zu diesen gehört vor allem

2) das Ammoniak. Dasselbe wird zwar im allgemeinen von der erkrankten Niere gut ausgeschieden. Die niedrigen Werte, die man gewöhnlich im Harne der Nierenkranken findet, hängen mit der eiweiss- und fleischarmen Nahrung desselben zusammen. Indessen ändert sich das Bild der NH_3-Ausscheidung sehr häufig beim Auftreten urämischer Erscheinungen (Gumlich, v. Noorden; P. F. Richter u. a.); hier pflegt die Ausfuhr rasch in die Höhe zu schnellen und kann sogar exorbitant hohe Werte erreichen; es ist beobachtet, dass bis 18 %, also weit über das dreifache der Norm, des Gesamt-N an NH_3 gebunden waren.

3) Die Purinkörper. Von der Harnsäure und den ihr verwandten Körpern galt lange Zeit die Lehre einer erschwerten Ausscheidbarkeit durch die kranke Niere. Wir haben schon früher,

bei der Schilderung der Gichttheorien, Gelegenheit genommen, darauf hinzuweisen, dass eine Berechtigung, eine Retention von Harnsäure in Blut undGeweben infolge verminderter Ausscheidung durch pathologische Nieren anzunehmen, nicht oder nicht in dem Masse besteht, wie dies seitens mancher, namentlich englischer, Autoren geschieht.

Dass die Harnsäureausscheidung des Nierenkranken nicht die kleinen Werte zeigt, wie man sie mit einer unzureichenden Methodik, die namentlich für diluierte Urine versagte, früher fand, haben die Untersuchungen von Stadthagen, van Ackern, Weintraud, Zülzer u. a. ergeben.

Gelegentlich kommen wohl Retentionen von Harnsäure vor, die Regel ist es jedenfalls nicht. Und auch in der modernen Auffrischung, die die alte Lehre durch Kolisch erfuhr, dass nämlich zwar die Harnsäure vermindert wäre, dass dagegen die ihr verwandten Basen sogar vermehrt ausgeschieden würden und dass darum nicht in der Menge, sondern nur in der Verteilung der Purinkörper eine Aenderung bei Nierenkranken eintrete, hat sie sich nicht halten lassen.

Unsere in den letzten Jahren stark modifizierten Anschauungen über die Bildung der Purinkörper im Organismus, speziell ihren exogenen Anteil durch die Nahrung und ihren endogenen, vom Körper selbst gelieferten, haben es wünschenswert erscheinen lassen, die Ausscheidungsgrösse dieses letzteren, also des bei einer purinkörperfreien Nahrung von kranken Nieren sezernierten, einer genaueren Betrachtung zu unterziehen. Die Untersuchungen von Kaufmann und Mohr haben ergeben, dass dieser endogene Anteil bei Nephritikern nicht unbedeutenden Schwankungen unterliegt, die bald die Basen-, bald die Harnsäurekomponente betreffen. Im grossen und ganzen zeigt er aber ein normales Verhalten; eine sekretorische Insuffizienz der kranken Niere ihm gegenüber anzunehmen, liegt ein ausreichender Grund nicht vor.

4) Der sog. Extraktivstickstoff ist in alten Untersuchungen nur indirekt durch die Differenz zwischen Gesamt-N einerseits, Harnstoff-N, Purin- und NH_3-N ermittelt, in neueren speziell der an die Aminosäuren gebundene Stickstoffanteil nach den früher erwähnten Methoden direkt bestimmt. Die nach diesem Verfahren erhaltenen Werte (Ascoli, de Gracia, von Jaksch, Halpern) sind

direkt nicht miteinander vergleichbar, da die Methodik der einzelnen Untersucher nicht ganz die gleiche war.

Indessen scheint soviel aus den Angaben hervorzugehen, dass die Aminosäuren bei Nephritis nicht vermehrt sind. Dagegen ist eine Vermehrung der übrigen Extraktivstoffe häufig gefunden.

2. Der Salzstoffwechsel bei Nierenkrankheiten.

Im Vordergrund des Interesses steht hierbei das Kochsalz. Frühere Angaben liessen eine gute Durchlässigkeit der erkrankten Nieren für dasselbe als die Regel erscheinen (Prior, v. Noorden etc.). Und den vereinzelten Befunden, wonach die Ausscheidung namentlich bei gleichzeitigen Oedemen verringert sei und die Kochsalzretention in einer gewissen Beziehung zur Urämie stände (Bohne), wurde von Hofmann widersprochen, der die Kochsalzausfuhr bei Schrumpfniere ungefähr entsprechend der Einfuhr fand. In den letzten Jahren ist nun gerade die Frage des Kochsalzstoffwechsels bei Nierenkranken mit einer grossen Lebhaftigkeit wieder aufgerollt worden; wir besitzen eine Anzahl von Arbeiten, die nicht nur in exakter Weise die Kochsalzbilanz bei der Nephritis prüfen, sondern sich vor allem auch die Aufgabe gesetzt haben, die sekretorische Funktion der kranken Nieren gegenüber einer grösseren oder geringeren Zulage von Kochsalz festzustellen. Der von manchen Seiten behauptete Zusammenhang zwischen Kochsalzretention und Oedemen verleiht diesen Untersuchungen eine erhöhte Bedeutung.

Das Fazit derselben lässt sich nach dem augenblicklichen Stande etwa dahin zusammenfassen: Die erkrankte Niere, namentlich bei parenchymatöser Nephritis, neigt zur Kochsalzretention. Und auch auf die Zulage von Kochsalz zur Nahrung reagiert die kranke Niere nicht, wie die gesunde: Es kann sowohl eine Verzögerung der Ausscheidung als auch eine mehr oder minder grosse Zurückhaltung des eingeführten Salzes eintreten (Achard und Loeper, Strauss und v. Koziczkowsky, Steyrer, Claude und Manté, Widal und Lemierre, Widal und Javal, Halpern u. a. namentlich französische Autoren). Aber diese Tatsache ist durchaus nicht konstant: Schon bei einfacher Prüfung des Salzstoffwechsels ohne Zulage (Marischler, Soetbeer) findet sich

durchaus nicht immer ein deutliches Missverhältnis zwischen Ein- und Ausfuhr. Und bei erhöhter Inanspruchnahme der Nieren durch Zugabe von Kochsalz zur Diät ergeben sich erhebliche Verschiedenheiten (Mohr u. a.). Die verschiedenen Kategorien von Nierenkranken, die einzelne Autoren in dieser Hinsicht unterscheiden, lassen bis jetzt noch einheitliche Gesichtspunkte vermissen.

Dagegen scheint das eine Resultat übereinstimmend und sichergestellt zu sein: Bei Kranken mit Oedemen und Hydrops ist die Retention von Kochsalz eine grössere, als da wo keine Wassersucht vorhanden ist. Entstehung und Schwinden der Wassersucht und Schwankungen der Kochsalzbilanz können zusammen vorkommen, Abschwellen der Oedeme ist von übermässiger Kochsalzausscheidung, das Entstehen derselben von Retention begleitet (Roth-Schulz und Kövesi). Sind dies nun zufällig neben einander hergehende Erscheinungen oder besteht zwischen beiden ein ursächlicher Zusammenhang? Auch darüber gehen die Ansichten auseinander. Achard, Strauss, Widal u. a. vertreten die Anschauung, dass die Hydropsien der Nephritiker, soweit sie nicht kardialer Entstehung sind, durch die Kochsalzretention bedingt sind, und dass die letztere renalen Ursprungs ist. Andere sind geneigt, die Zurückhaltung von Kochsalz in eine Abhängigkeit von andern Momenten, als der Nierenschädigung allein zu setzen. So statuiert Marischler eine Beziehung derselben zu der Wasserretention und lässt nur im Zusammenhange damit die mangelhafte Kochsalzausscheidung gelten. Indessen ergeben auf diesen Punkt gerichtete Versuche (Strauss und von Koziczkowsky, Mohr u. a.), dass Kochsalz- und Wasserausscheidung durchaus nicht in parallelen Kurven zu verlaufen brauchen und dass Steigen und Fallen der Wassermenge nicht mit gleichen Veränderungen im Kochsalzgehalt des Urins zusammenfallen.

Wichtiger ist der Einwand, dass die Kochsalzretention auch ausserhalb der Niere gelegenen Momenten ihre Entstehung verdanken kann. So ist jedenfalls die Tatsache nicht zu vernachlässigen, dass wir bei manchen Zuständen, ganz besonders im Fieber, eine Zurückhaltung von Kochsalz haben, ohne Nephritis und auch ohne dass diese Retention etwa zu Oedemen führt. Und endlich lässt sich am Krankenbette zeigen, dass mit der

Zufuhr grösserer Mengen von Salz durchaus kein Entstehen neuer oder Steigen bereits vorhandener Oedeme bei Nephritis verbunden zu sein braucht (Widal und Lemierre, Widal und Lesné u. a.).

Man kann also bis jetzt aus den festgestellten Tatsachen nur den Schluss ziehen, dass eine aus irgend welcher Ursache beim Nephritiker erfolgende, sich übrigens auch durch eine Zunahme des Kochsalzgehaltes der Organe dokumentierende Chlorretention bei bestehenden Oedemen vorkommen kann. Die negative NaCl-Bilanz ist aber durchaus keine so regelmässige Erscheinung, dass sie etwa als diagnostisches Merkmal einer mangelhaften Nierenfunktion, einer „Kompensationsstörung" zu verwerten wäre. Dagegen spricht vor allem auch der Umstand, dass sie durchaus nicht einer Retention der übrigen Bestandteile parallel geht, und dass eine vermehrte Ausfuhr von Kochsalz erfolgen kann, ohne dass sich etwa die Sekretionsfähigkeit der kranken Niere für andere Stoffe bessert.

Von andern Salzen sind insbesondere die Phosphate und die Sulfate studiert. Auch hier begegnen wir bei den einzelnen Autoren ähnlichen Divergenzen, wie beim Kochsalz. So finden Fleischer, v. Noorden, Marischler die Phosphorausfuhr bei erkrankten Nieren erschwert. Andererseits sah v. Koziczkowsky bei chronischen Nephritiden in den verschiedensten Stadien mit und ohne Kompensationsstörungen die Ausscheidung der Phosphate annähernd innerhalb normaler Grenzen und auch einer vermehrten Zulage phosphorsaurer Salze gegenüber erwies sich die erkrankte Niere gewachsen. Zwischen Kochsalz- und Phosphorausfuhr schien sogar ein gewisser Antagonismus zu bestehen, und der grösseren Kochsalzretention eine vermehrte Ausscheidung von Phosphaten zu entsprechen.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den Sulfaten. Da die Quelle derselben das Eiweissmolekül ist, so können wir schon von vornherein dieselben Schwankungen in ihrer Ausfuhr erwarten, wie beim Eiweissstoffwechsel der Nierenkranken. Und in der Tat begegnen wir hier denselben Verschiedenheiten, nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch in einzelnen Stadien eines und desselben Falles.

Uebrigens haftet einem grossen Teil der Stoffwechselversuche, die sich mit der Salzbilanz der Nierenkranken beschäftigen, der

Fehler an, dass dabei die Salzausscheidung durch den Darm keine genügende Berücksichtigung erfahren hat. Wissen wir doch durch v. Noorden, Ritter, Mohr, dass häufig die Fäzes der Nephritiker grössere Mengen von Salzen enthalten, wenn ihnen der Weg durch die Nieren verschlossen ist. Nach Roth-Schulz und Kövesi ist bei den Phosphaten die Menge, die durch den Darm den Körper verlässt, eine sehr wechselnde; sie können zwischen 10 % und 75 % bei Nierenkranken schwanken, ohne dass sich dies inkonstante Verhalten etwa aus der Eigenart des Falles oder der Zusammensetzung der Nahrung erklärt. Speziell die Ausscheidung von Kochsalz durch den Darm erreicht bei Nierenkranken weit grössere Werte, als bei Gesunden, und kann namentlich bei Bestehen von Diarrhöen grosse Dimensionen annehmen.

3. Der Wasserstoffwechsel bei Nierenkrankheiten.

Derselbe ist das Produkt aus zwei Faktoren der Nierentätigkeit, der „wasserresorbierenden" und der „wassersezernierenden". In dem ersten Falle haben die Nieren die Aufgabe, den osmotischen Druck, die molekuläre Konzentration des Harnes gegenüber der des Blutes zu verdichten, ein Sekret zu schaffen, das konzentrierter ist, als das Blut und aus ihm Moleküle herausbefördert. In dem zweiten Fall ist die Tätigkeit der Nieren eine verdünnende, indem sie die molekuläre Konzentration des Sekretes gegenübor der des Blutes herabsetzen. In dem Harn, der den Körper verlässt, sind beide Tätigkeiten bereits ausgeführt; seine molekuläre Konzentration ist also nur das Resultat der Differenz zwischen diesen beiden Funktionen.

Eine direkte Bestimmung der Grösse der Wasserresorption steht uns nicht zur Verfügung: Wenn die molekuläre Konzentration des Harnes bei Nierenkranken niedrig gefunden wird (s. später), so beweist dies noch nicht eine mangelhafte Funktion der Wasserresorption, sondern vor allem auch eine insuffiziente Ausscheidung solcher fester Bestandteile, die auf die Höhe des osmotischen Druckes von Einfluss sind.

Dagegen können wir ein Mass für die Wassersekretionsarbeit der kranken Nieren finden, wie dies zuerst Kövesi und Roth-Schulz getan haben. Auf die Zufuhr bestimmter Wasser-

mengen reagieren kranke Nieren anders als gesunde, allerdings auch hier wieder mit gewissen — vielleicht durch den anatomischen Prozess — bedingten Unterschieden. Bei gesunden Nieren tritt sehr rasch die verdünnende Fähigkeit der erhöhten Wassersekretion in die Erscheinung. Auch bei der gut kompensierten Schrumpfniere braucht die einem bestimmten Mehrangebot von Flüssigkeit entsprechende Wassersekretion keinen wesentlichen Schaden erlitten zu haben. Anders bei den akuten und den chronisch-parenchymatösen Nephritiden mit Oedemen; hier ist die Reaktionsfähigkeit der Nieren auf die Flüssigkeitszufuhr eine so geringe, dass unter ihrem Einflusse sich die molekuläre Konzentration des Harnes überhaupt nicht zu ändern braucht.

Von besonderer Bedeutung ist die Frage der Beziehungen zwischen der Wasserausscheidung bei kranken Nieren und der der löslichen festen Bestandteile. Hierüber liegen im Verhältnis zu der Wichtigkeit des Gegenstandes nur spärliche Untersuchungen vor, wenigstens soweit sie einzelne Stoffe berücksichtigen. Nach Mohr und Dapper wird durch mässige Wasserbeschränkung weder bei akuten Nephritiden noch bei Schrumpfnieren die Ausscheidung der festen Bestandteile, speziell des Stickstoffs und der Phosphorsäure, beeinträchtigt; bei starker Beschränkung ist allerdings eine Störung der Elimination nicht zu verkennen. Umgekehrt sieht man sehr häufig, dass bei der Schrumpfniere auch eine reichliche Diurese nicht zur Ausspülung liegengebliebener Abbauprodukte des Stoffwechsels führt; und es ist eine nicht seltene klinische Erfahrung, dass auch bei reichlicher Wasserausscheidung urämische Symptome einsetzen können. Bei parenchymatösen Nierenerkrankungen, speziell mit Wassersucht, vermag (Roth und Kövesi u. a.) auch die noch so gesteigerte Wasserzufuhr eine gesteigerte Ausschwemmung der gelösten Harnbestandteile nicht zu erzielen. Auch die Ausscheidung des Kochsalzes geht durchaus nicht der des Wassers parallel (Strauss, von Koziczkowsky u. a.).

Störungen des Wasserstoffwechsels muss nach neueren Untersuchungen auch ein Hauptgrund für die Entstehung der Wassersucht zugemessen werden. Die Retention von Stoffwechselprodukten, insbesondere von Salzen, scheint hierbei nur eine unterstützende Rolle zu spielen, indem sie einerseits die wasseranziehende Kraft des Blutes und der Gewebe in die Höhe treibt und damit die auf

extrarenalem Wege erfolgende Wasserabgabe erschwert, andererseits eine hohe Wasserzufuhr (Polydipsie) veranlasst.

In der Hauptsache soll aber nach Roth und Kövesi die Insuffizienz der Wassersekretionskraft zu einer Wasseranhäufung im Organismus führen, insbesondere im Blute und auf dem Umwege der hydrämischen Plethora die Bedingungen zu erhöhter Transsudation und damit zur Wassersucht schaffen.

Die Möglichkeit, diese noch vielfach strittigen Fragen auf dem Wege des exakten Versuches zu entscheiden, ist nunmehr gegeben, seitdem es zum ersten Male gelungen ist (P. F. Richter) im Experiment (durch Uranverbindungen) einen akuten Morbus Brightii mit Wassersucht sowohl mit Hautödemen, als auch mit Hydropsien der Körperhöhlen zu erzeugen.

Diese Versuche zeigen mit Sicherheit, dass Störungen in der Wasserausscheidung, die zur Hydrämie führen, einen sehr wesentlichen Faktor bei der Entstehung des nephritischen Hydrops abgeben, und dass ihnen gegenüber die Salzretention erheblich an Bedeutung zurücktritt. Dabei ist die Wasserabgabe durch Haut und Lungen, also auf anderen Wegen, als durch die Niere, in der Tat vermindert. Andererseits geben sie aber eine Stütze für die von Senator vertretene Anschauung ab, dass es eines ganz spezifischen, durch die Retention irgend welcher Bestandteile bis jetzt nicht erklärten, Reizes bedarf, um einen Hydrops bei Nephritis zu erzeugen, eines Reizes, der nicht nur auf die Glomerulusgefässe, sondern auch auf die Gefässe der Haut und der serösen Säcke wirkt und sie durchlässiger, zur Transsudation geeigneter macht.

5. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Urins bei Nierenkrankheiten.

Die rein chemische Untersuchung des Nierensekretes hat in den letzten Jahren eine Erweiterung dadurch erfahren, dass man durch Anwendung der Methoden der physikalischen Chemie nicht nur einzelne Bestandteile, die die Niere ausscheidet, bestimmt, sondern vor allem auch ihre Summe, ihre Quantität, ohne Rücksicht auf die Qualität. Man erhält auf diesem Wege jedenfalls ein vollständigeres Bild der Nierenfunktion, als wenn man nur den einen oder anderen Stoff in den Kreis der Betrachtung zieht.

Nach dem Vorgange A. v. Koranyi's haben sich eine grosse Anzahl Forscher in den letzten Jahren mit diesem Gebiete beschäftigt und etwa folgendes festgestellt: Die molekulare Konzentration des Urins, die beim Gesunden eine ausserordentlich schwankende Grösse darstellt, je nach der Anpassungsfähigkeit der Nieren an die im Stoffwechsel abgebauten Moleküle des Eiweissstoffwechsels, an die Ausscheidung der Salze und des Wassers, ändert sich bei Nierenkranken nach zwei Richtungen: Einmal ist die ausgeschiedene Zahl der Moleküle infolge allgemeinen Sinkens der Sekretionsfähigkeit eine kleinere, als beim Gesunden. Und zweitens erfährt die Akkommodationsbreite der kranken Niere an die durch die Ernährung geschaffenen variabeln Verhältnisse des Stoffabbaues eine wesentliche Einengung; die — absolut niedrigeren — Werte zeigen auch eine viel grössere Konstanz, als bei intakten Nieren.

Will man zu zahlenmässigen Vorstellungen über die Grösse der Nierenarbeit bzw. die Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Hilfe dieser Methodik gelangen, so darf man sich allerdings mit der blossen Untersuchung des Urins nicht begnügen. Es ist eine Erfahrung, zu der man sich, wie auf dem Gebiete der Stoffwechsellehre überhaupt, auch hier nur allmählich durchgerungen hat, dass nur die Berücksichtigung der Nahrungseinfuhr und die über lange Perioden festgesetzte Untersuchung nach Zahlen vergleichbare Werte garantiert. Bei der Feststellung der Nahrungseinfuhr gilt es aber hier mehr als bei andern Stoffwechselversuchen, auch solche Substanzen in Rechnung zu stellen, welche die Grösse der molekularen Konzentration besonders beeinflussen, das sind Wasser und Salze.

Die innerhalb 24 Stunden ausgeschiedene Menge an Molekülen („Valenzzahl" nach Strauss) zeigt sich nun bei Nephritiden wesentlich herabgesetzt, wenn Störungen in der Nierentätigkeit vorliegen, während im Stadium ausreichender Kompensation der Wert ungefähr der Norm entspricht.

Die blosse Untersuchung der molekulären Konzentration des Urins durch die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung gibt uns noch keinen Aufschluss über die Art der ausgeschiedenen Moleküle. Um auch hierüber etwas aussagen zu können, hat man in die Berechnung eine Reihe von Faktoren eingeführt, die einen

Aufschluss über das Verhältnis einzelner für besonders wichtig gehaltener Ausscheidungsprodukte zu der Menge der überhaupt sezernierten Stoffe geben sollen. Aus dieser Betrachtungsweise resultiert der von A. v. Koranyi aufgestellte Quotient: Molekuläre Konzentration: Kochsalz. Verallgemeinert kann derselbe werden, wenn man statt des Haupttypus der Salze, des Kochsalzes, die gesamten Salze durch die Methode der elektrischen Leitfähigkeitsbestimmung ermittelt und dieselben in eine Beziehung zu den überhaupt ausgeschiedenen Molekülen setzt (Kraus, Steyrer u. a.).

Wir registrieren hier nur kurz die wichtigsten Tatsachen; sie haben uns in die Beeinträchtigung der Funktion der erkrankten Niere wertvolle Einblicke tun lassen. Indessen liegen die auf diesen Wegen erzielten Fortschritte doch mehr in der Richtung einer Verfeinerung der Nierendiagnostik, speziell nach der funktionellen Seite hin, als dass sie uns den Stoffwechsel der Nierenkranken in einer neuen Beleuchtung zeigten. Dazu sind derartige Methoden, die uns nur eine Art Generalübersicht gestatten, doch nicht subtil genug; sie geben uns wohl eine grobe Bilanz, aber wir erfahren nichts über die einzelnen Posten, aus denen sich die Bilanz zusammensetzt, und das gerade ist die Aufgabe der eigentlichen Stoffwechselforschung.

6. Das Blut bei Nierenkrankheiten.

Wir haben bereits früher erwähnt, dass dem Stoffwechsel der Nierenkranken durch die Retention sein charakteristisches Gepräge aufgedrückt wird. Die Retentionsprodukte beherbergt das Blut, und die Untersuchung des Blutes kann in qualitativer, wie quantitativer Hinsicht wertvolle Aufschlüsse über den Grad der Retention und damit auch über den Grad der Niereninsuffizienz geben.

I. Die Retention einzelner Bestandteile.

a) Der nicht an das Bluteiweiss gebundenen Gesamt-N („Retentionsstickstoff"). Die schon von Bright selbst und Babington in dieser Hinsicht begonnenen, seitdem von einer grossen Reihe von Autoren fortgesetzten Untersuchungen des Blutes Nierenkranker sind in jüngster Zeit besonders von H. Strauss vervollständigt worden. Es zeigt sich dabei, dass die chronisch inter-

stitielle Nephritis eine bedeutende Erhöhung des Retentionsstickstoffs im Gefolge hat, auch ohne urämische Erscheinungen, während bei den parenchymatösen Formen Unterschiede gegenüber der Norm nicht bestehen. Ganz besonders hoch ist der Wert bei der Urämie im Gefolge von interstitieller Nephritis, während er bei den urämisch gewordenen parenchymatösen Formen wohl ansteigt, aber nicht einmal bis zu der Höhe des Durchschnittswertes bei Schrumpfnieren ohne Urämie. Nach H. Strauss enthält das Blutserum (auf 100 ccm) bei interstitieller Nephritis im Durchschnitt 82,2 mg Stickstoff, bei parenchymatöser nur 39,7. Die Urämie steigert im ersten Falle den Gehalt bis auf 129,7 mg, im zweiten nur bis auf 62,3.

b) Von den Abbauprodukten des Stickstoffs kann die Harnsäure im Blut der Nephritiker vermehrt sein (v. Jaksch, Klemperer, H. Strauss u. a.). Auch hier scheinen die erhöhten Werte besonders die mehr interstitiellen Formen zu betreffen.

Ueber Ammoniak liegen wenig mit einander vergleichbare und absolut einwandsfreie Bestimmungen vor; im ganzen besteht auch hier eine entschiedene Neigung zur Zurückhaltung, besonders bei Fällen mit urämischen Erscheinungen (Winterberg, H. Strauss).

c) Was endlich die Mischung der einzelnen N-Bestandteile betrifft, so fallen von dem Retentionsstickstoff etwa 75 % auf den Harnstoff, ca. 2,5 % auf die Harnsäure und 5 % auf das Ammoniak, so dass für die übrigen stickstoffhaltigen Körper etwa 17,5 % übrig blieben (H. Strauss). Die Anwendung der früher bereits erwähnten Methoden, die im Urin die Extraktivstoffe direkt messen, verspricht möglicherweise auch am Blute der Nephritiker wertvolle Resultate, speziell hinsichtlich des Anteils, den die Retention gerade dieser Substanzen an der Pathogenese der Urämie hat.

d) Eine Retention von Salzen, insbesondere von Kochsalz, ist in der Mehrzahl der Fälle im Blute Nierenkranker nicht nachzuweisen.

II. Die Retention einer Summe von Produkten:

Ebenso, wie die Methoden der physikalischen Chemie darüber Aufschluss geben, wie gross die Summe von Molekülen ist, die durch die Nieren den Körper verlässt, kann sie auch zur Entscheidung dafür verwendet werden, wie gross die Anzahl der-

jenigen Bestandteile ist, die im Organismus bzw. im Blute zurückbleibt.

Die letzten Jahre haben uns eine ausserordentlich grosse Anzahl von Publikationen über diese Retention bei Nierenkranken gebracht; das Fazit ist etwa folgendes:

1. Die molekuläre Konzentration des Blutes, die von A. v. Koranyi zu klinischen Zwecken zuerst bestimmt wurde, ist bei Nephritis häufig erhöht. Während unter normalen Verhältnissen der Wert für die Gefrierpunktserniedrigung (δ) nur etwa zwischen 0,55° und 0,57° schwankt, kann er bei mangelhafter Nierentätigkeit 0,60° und darüber betragen. Am häufigsten wird diese Erhöhung bei der Urämie gefunden, aber ohne dass sie, wie wir noch sehen werden, hierbei eine konstante Erscheinung ist, oder etwa die Urämie bedingt. Trotz der Zurückhaltung von Molekülen im Blute infolge insuffizienter Nierentätigkeit kann jedoch die molekulare Konzentration der Gewebsflüssigkeiten bei Nephritiden normale Werte zeigen: Erstens, wenn es sich um sehr heruntergekommene anämische Individuen handelt, in denen Blutbildung und Stoffwechsel überhaupt auf ein niederes Niveau eingestellt sind. Zweitens bei einer die Retention der festen Moleküle verdeckenden bzw. überkompensierenden Wasserretention, wie sie bei gleichzeitiger Höhlenwassersucht und Oedemen vorkommt (A. v. Koranyi).

Weniger Bearbeitung hat bis jetzt die interessante Frage gefunden, ob durch gewisse Umstände, speziell durch die Diät eine Retention fester Moleküle beim Nephritiker herbeigeführt bzw. eine bereits vorhandene gesteigert wird. Es ist nach Untersuchungen von Schoute nicht ganz ausgeschlossen, dass man schon am Nierengesunden mit einer alimentären Beeinflussung des Blutgefrierpunktes rechnen muss, wenn sie auch nur eine seltene Ausnahme bildet. Beim Nierenkranken lassen sich von vornherein hier andere Verhältnisse erwarten; sahen wir doch, wie in der Ausfuhr der Moleküle durchaus nicht die vollkommene Adaption an die Schwankungen des Stoffwechsels statthat, wie bei normaler Nierenfunktion. Bei brüsker Unterdrückung der Nierenfunktion im Tierexperiment zeigt sich in der Tat die Art der Ernährung für die Höhe des Blutgefrierpunktes von Bedeutung; überwiegende Eiweissdiät trieb ihn in die Höhe (A. v. Koranyi). Beim nierenkranken Menschen, bei dem der Ausfall der Nierentätigkeit sich

aber nur ganz allmählich vollzieht und dadurch Gelegenheit zur Ausbildung kompensierender Faktoren gegeben ist, scheint jedoch dieselbe Konstanz des Blutgefrierpunktes gegenüber der Nahrungs- und auch der Wasserzufuhr zu herrschen, wie sie beim Gesunden die Regel darstellt. Selbst Injektionen grosser Mengen hypotonischer Kochsazlösung, deren Konzentration nur halb so gross war, wie die des Blutes, konnten nicht verhindern, dass wenige Minuten hinterher das Blut wieder seinem früheren hohen Gefrierpunkte zustrebte (F. Engelmann).

An der Retention der Summe von Produkten, die den osmotischen Druck des Blutes in die Höhe treibt, und die für eine Reihe von Nephritisfällen sichergestellt ist, für eine andere, wahrscheinlich infolge gewisser Kompensationsvorrichtungen sich dem Nachweis entzieht, sind die stickstoffhaltigen Abbauprodukte des Eiweisses sicherlich in erster Reihe beteiligt. Das Zurückbleiben der Salze, speziell der Phosphate und des Kochsalzes, ist mitunter von einem Steigen des osmotischen Druckes begleitet, mitunter nicht.

2. Die Summe der sog. elektrolytisch wirksamen Moleküle des Blutes, d. h. der Salze, Säuren und Basen, ändert sich bei Nierenkranken wenig oder gar nicht. Wie die Bestimmung der Leitfähigkeit des Blutes bei künstlich erzeugter Niereninsuffizienz und auch bei der Nephritis ergiebt, hat eine Zurückhaltung von Elektrolyten nicht statt (Bickel, Viola, Richter, Engelmann, Ceconi u. a.).

Allerdings schwankt schon am Gesunden der Wert für die Leitfähigkeit des Blutes innerhalb viel weiterer Grenzen, als der des Gefrierpunktes, so dass Abweichungen von der Norm nicht mit solcher Sicherheit nachgewiesen werden können, als bei letzterem.

7. Die Urämie.

Nur mit wenigen Worten gedenken wir noch der Stoffwechselstörung, die sich in einem klinisch wohl umgrenzten Krankheitsbild als der höchste Grad der Niereninsuffizienz darstellt und die als der Typus einer Vergiftung des Organismus durch in ihm zurückgehaltene Stoffe gelten kann, nämlich der Urämie.

Trotz der zahlreichen mühevollen Arbeiten auf diesem Gebiete ist das Resultat der Forschung immer noch im wesentlichen ein negatives: Wir können bis jetzt nur die Frage beantworten, welcher oder welche angeschuldigten Stoffe die Vergiftung nicht hervorrufen. Fast jeder der Bestandteile im Urin ist einmal als die Ursache angeschuldigt worden: Harnstoff, Ammoniak, Harnsalze, Harnfarbstoffe u. dgl. mehr. Ihre Aufzählung wie die der verschiedenen sich daran knüpfenden Theorien hat heute höchstens ein historisches Interesse. Aber auch die physikalisch-chemischen Methoden mit der durch sie gegebenen Möglichkeit, nicht nur die Ausscheidung oder die Retention einzelner Stoffe, sondern diejenige von Molekülkomplexen festzustellen, hat unsere Kenntnisse über die Pathogenese der Urämie nicht in dem erwarteten Masse erweitert. Gewiss findet sich in zahlreichen Fällen von Urämie eine deutlich erhöhte molekulare Konzentration des Blutes als der Ausdruck einer Retention von Stoffwechselprodukten in demselben; sie nimmt nicht selten mit der Fortdauer der urämischen Erscheinungen in entsprechender Weise zu und erreicht Werte, wie sie unter anderen Umständen niemals gefunden werden. Aber trotzdem sind Entstehen und tödtlicher Ausgang der Urämie durchaus nicht an eine derartige Retention gebunden. Wie A. v. Koranyi von Anfang an betont hat — und spätere Untersuchungen haben dies durchaus bestätigt — geht die Urämie häufig mit einer Erhöhung der molekularen Konzentration im Blute einher, ohne dass aber zwischen beiden ein ätiologischer Zusammenhang existiert. Man muss sich die Verhältnisse wohl ähnlich vorstellen, wie bei der Azetonurie im Coma diabeticum: Auch das Azeton erzeugt nicht das Coma, sondern beide sind nur Glieder einer und derselben Kette von Stoffwechselvorgängen. Diejenigen — noch hypothetischen — Gifte, welche die Urämie hervorbringen, machen auch die Erhöhung der molekularen Konzentration im Blute. Beide Erscheinungen gehen auf eine gemeinsame Ursache zurück, ohne dass dieselbe bis jetzt aufgeklärt ist. Vermutet darf sie werden in gewissen, uns noch unbekannten organischen Produkten der Stickstoffzersetzung, die als grosse Moleküle sich nicht immer durch eine Veränderung der molekularen Blutkonzentration zu dokumentieren brauchen. Dass jedenfalls anorganische Bestandteile, Salze u. dgl., keine Rolle dabei spielen, dafür sprechen die oben erwähnten Untersuchungen,

wonach die elektrische Leitfähigkeit des Blutes sich auch bei den schwersten Fällen von Urämie nicht ändert, ja sogar abnorm niedrig sein kann. Auch im Kochsalzgehalte sind erhebliche Abweichungen von der Norm nicht beschrieben.

Die Veränderungen des Stoffwechsels, die im urämischen Anfall gefunden werden, bestehen zunächst in einem vermehrten Eiweisszerfall. Soweit die spärlich vorliegenden Untersuchungen, bei denen eine Kontrolle auch der Nahrungseinfuhr möglich war, ein Urteil bezw. eine Verallgemeinerung gestatten, kommt es während der Urämie zu einer hochgradigen Abschmelzung von Körpereiweiss, ganz analog den übrigen Zuständen, bei denen Gifte im Körper kreisen und Protoplasma zerstören.

Unter den Abbauprodukten des Stickstoffes drängt sich besonders das Ammoniak in den Vordergrund, ähnlich wie wir es auch bei andern komatösen Zuständen sehen, die zu einer Säurevergiftung führen.

In guter Uebereinstimmung damit steht die Tatsache, dass manche Untersucher (Jaksch, Rumpf, Orlowski u. a.) eine Abnahme der Blutalkaleszenz bei der Urämie beschrieben haben.

Bis jetzt wird das Wesen der Urämie am besten charakterisiert durch die Definition von Senator, der sie bezeichnet als eine „auf Störung der Nierenfunktion durch stickstoffhaltige Stoffe beruhende Autointoxikation, die mit einem zu abnormer Säurebildung führenden Eiweisszerfall einhergeht.“

8. Therapeutische Gesichtspunkte.

Die Grundsätze einer Therapie der entzündlichen Nierenkrankheiten, wie sie, mehr der funktionellen als der anatomischen Schädigung der Niere Rechnung tragend, sich aus den geschilderten Stoffwechselverhältnissen ergeben, können nur auf der Basis einer Schonungstherapie aufgebaut werden. Besonders durch Senator ist die Aufgabe der Diätetik Nierenkranker dahin präzisiert worden, dass einerseits dem erkrankten Organ so wenig Arbeit als möglich aufgebürdet, der Ausfall an sekretorischer Funktion soviel als angängig berücksichtigt wird, und dass andererseits die Ernährung auch dem Entzündungszustand der Nieren sich anpasst, nicht selbst noch „reizend“ wirkt. In letzterer Beziehung entscheidet die Praxis,

in ersterer bieten eine gewisse wissenschaftliche Grundlage Ausscheidungsversuche mit den einzelnen Nährstoffen dar (v. Noorden u.a.), wie sie in letzter Zeit vielfach an kranken Nieren angestellt worden sind. Aber wir dürfen nicht vergessen, dass die dabei gewonnenen Resultate doch nur rein schematische sind, von denen im einzelnen Falle vielfach Ausnahmen stattfinden, und dass auch die Schonung des einzelnen Organes, selbst wenn sie noch so berechtigt erscheint, vor den Rücksichten auf den Gesamtorganismus Halt machen muss, also ihre Grenzen hat.

Die Verhütung einer Zurückhaltung von Stoffen durch die kranke Niere in Blut und Geweben geschieht aber nicht nur durch eine Regelung der Zufuhr, sondern durch eine ebensolche der Abfuhr. Dieselbe kann zuerst versucht werden, indem wir die Nieren selbst in ihrem gesunkenen sekretorischen Vermögen unterstützen; sie kann andererseits durch die vikariierende Inanspruchnahme anderer Wege als der Nieren erfolgen und damit in der Tat zu einer Entlastung des schonungsbedürftigen Organes führen.

Diese Punkte werden wir im folgenden kurz zu besprechen haben und wir beginnen mit den diätetischen Massnahmen:

1) Die Eiweisszufuhr: Verhältnismässig einfache Vorschriften lassen sich hierüber bei den akuten Entzündungszuständen der Niere geben; hier soll unbedenklich eine ziemlich weitgehende Beschränkung in der Wahl eiweisshaltiger Nahrungsstoffe Platz greifen. Da wir wissen, dass für kurze Zeit auch eine mangelhafte Eiweissnahrung ohne Schaden für den Bestand des Organismus ertragen wird, so können wir — und dasselbe gilt auch für akute Exazerbationen chronischer Prozesse — uns mit der Zufuhr eines Eiweissquantums begnügen, das etwa der Hälfte der Norm entspricht, also 50 g oder noch weniger beträgt. Mit zunehmender Wiederherstellung der Nierenfunktion, wie sie sich in Schwinden der hydropischen Ergüsse, in Abnahme des Eiweissgehaltes im Harn und in vermehrter Diurese äussert, und gleichzeitig abnehmender Gefahr einer Stauung der Endprodukte des Eiweissstoffwechsels, liegt dagegen ein Grund für eine so rigorose Verminderung der Eiweisszufuhr nicht mehr vor; nun kann in allmählich steigendem Tempo wieder das übliche Mass erreicht werden.

Schwieriger liegen die Dinge bei den chronischen Nephritiden. Hier ist unter Umständen die Gefahr einer übertriebenen eiweiss-

armen Diät für den Gesamtorganismus grösser, als die Entlastung der kranken Niere, die dadurch erzielt wird. Dazu kommt, dass die Retention stickstoffhaltiger Produkte ja, wie wir gesehen haben, nicht das ganze Krankheitsbild beherrscht, sondern nur Episoden darstellt, Episoden, die sich durch anderweitige klinische Anzeichen von Niereninsuffizienz durchaus nicht zu verraten brauchen. Eine Anpassung der Eiweissdiät an die Leistungsfähigkeit der kranken Niere wäre also im Einzelfalle nur durch den genauen Stoffwechselversuch möglich, der das sekretorische Vermögen für den Stickstoff feststellt. In der Praxis ist eine derartige Forderung natürlich nicht zu erfüllen; hier muss man sich begnügen, den Körper mit einer etwa der unteren Grenze des Eiweissoptimums, d. i. ca. 80 g pro Tag entsprechenden Nahrung auf seinem Bestande zu erhalten, ohne einen Massstab für den jeweiligen Grad der Niereninsuffizienz zu haben.

2. Die Salzzufuhr. An erster Stelle ist hierbei der Bedeutung des Kochsalzes in der Diät der Nephritiker zu gedenken. Die oben erwähnten Untersuchungen über die Beziehungen der Kochsalzretention zur Wassersucht verlangen eine Kontrolle auch dieses Punktes und diätetische Massnahmen zur Verhütung einer Kochsalzüberschwemmung des Organismus (H. Strauss u. a.). Wir haben die gewichtigen Bedenken nicht verhehlt, die gegen die Anschauung mancher Autoren sprechen, dass in der renalen Kochsalzretention das ursächliche Moment für die Entstehung der Wassersucht oder selbst nur der wichtigste Faktor gegeben sei. Das schliesst aber nicht aus, in der Forderung einer strengeren Berücksichtigung des Kochsalzgehaltes der Nahrung mit diesen Autoren übereinzustimmen. Sicherlich kann, wie sich experimentell zeigen lässt (Richter), eine vorhandene Wassersucht durch Zufuhr grösserer Mengen von Kochsalz gesteigert werden, so dass also beim Nephritiker mit Oedemen ein Zweifel über diesen Punkt nicht bestehen kann. Und auch in den Fällen ohne Wassersucht wird man dem Kochsalz in der Nahrung eine grössere Beachtung als bisher zu schenken haben, schon mit Rücksicht darauf, dass, worauf wohl zuerst Bunge aufmerksam gemacht hat, grössere Mengen von Kochsalz, wie sie der Kulturmensch unserer Breitengrade zu sich zu nehmen gewöhnt ist, schon einen Reiz für die gesunde, um wie viel mehr für die kranke Niere dar-

stellen. Uebrigens hat die Empirie schon lange vor der exakten wissenschaftlichen Begründung in diesem Sinne entschieden: Die von Senator besonders in den Vordergrund der Behandlung bei Nephritiden gestellte „blande" Diät und ihr Haupttypus die Milch sind ja relativ kochsalzarm. Zu den exquisit kochsalzarmen Nahrungsmitteln gehört z. B. der Reis, der unter diesem Gesichtspunkt in der Ernährung der Nephritiker einen hervorragenden Platz verdient. Dass unter Umständen eine Michdiät noch relativ zu viel Kochsalz dem Körper zuführt, hat jüngst Widal gezeigt, der bei Nephritikern mit Oedemen Verschwinden der letzteren erzielte, wenn er der Milch eine kochsalzärmere, wenngleich eiweissreichere Nahrung, die neben Fetten und Kohlehydraten bis 200 g Fleisch enthielt, substituierte. Hier spielt allerdings auch die mit der Milch zugeführte Flüssigkeitsmenge eine Rolle (s. weiter unten).

Nach Roth und Kövesi ist das Sekretionsvermögen der kranken Nieren für Kochsalz meistens noch etwa derart, dass 0,5 Kochsalz in 100 ccm Urin ausgeschieden werden können; es würden danach bei einer Diurese von 1000 ccm dem Körper höchstens 5 g zuzuführen sein; bei steigenden Urinmengen in demselben Verhältnis mehr.

Weniger Rücksicht als auf das Kochsalz braucht auf die anderen Salze der Nahrung genommen zu werden, da dieselben nicht in so grossen Quantitäten eingeführt bzw. der Nahrung zugesetzt zu werden pflegen. Immerhin ist, um eine eventuelle Phosphatretention zu verhindern, der Vorschlag von Noorden's beachtenswert, durch Zusatz von kohlensaurem Kalk oder kalkhaltigen Brunnen (wie Wildunger) zu sehr phosphorreichen Nahrungsmitteln (wie der Milch) die Phosphate statt durch die Nieren ihren Weg durch den Darm nehmen zu lassen.

3. Die Flüssigkeitszufuhr. Ihr muss nach neueren Untersuchungen eine grössere Aufmerksamkeit geschenkt werden, als bisher und jedenfalls auch eine grössere, als dem Salzgehalt der Nahrung. Eine möglichst reichliche Flüssigkeitsaufnahme erschien früher unter dem Gesichtspunkte nützlich, dass sie den Körper durchspült und die Nieren von den liegen gebliebenen Schlacken befreit. Wir wissen jetzt, dass diese Durchspülung nur möglich ist, wenn die wassersezernierende Fähigkeit der Nieren erhalten

ist. Wo sie dagegen gesunken ist, wo die Nieren, wie früher erörtert, das Vermögen verloren haben, auch bei grösserer Wasserzufuhr einen diluierten Harn zu liefern, ist es nicht möglich, auf diese Weise wasserlösliche Harnbestandteile zu entfernen. Dagegen besteht die Gefahr, dass das überschüssig gereichte Wasser im Körper selbst zurückbleibt, und wenn Neigung zu Hydropsien bereits besteht, dieselben vermehren hilft (A. v. Koranyi und seine Schüler). Lässt sich doch in der Tat auch auf dem Wege des Experimentes direkt zeigen, wie bei artefizieller Nephritis nur die reichliche Wasserzufuhr zur Ansammlung beträchtlicher Ergüsse in die Körperhöhlen führt, und dass Salze nur im Verein mit grösseren Flüssigkeitsmengen ihre hydropsiensteigernde Wirksamkeit entfalten (P. F. Richter).

Man wird daher mit der Flüssigkeitszufuhr, vor allem auch in der beliebten Form der reinen Milchdiät und der Mineralwässer, bei akuten und mehr parenchymatösen chronischen Formen mit Rücksicht auf Erzeugung und Förderung von Hydropsien sehr vorsichtig sein, während für die von mancher Seite gefürchtete grössere Belastung der Herztätigkeit bei Schrumpfnieren durch blosse Flüssigkeitsaufnahme ein exakter Beweis noch nicht geliefert erscheint.

Wir wenden uns nunmehr zur Regelung der Abfuhr der Retentionsprodukte.

1. Dieselbe kann, wie erwähnt, versucht werden durch Mittel, welche die Nierentätigkeit steigern, durch die sog. Diuretica. Von ihnen sind diejenigen die wirksamsten, welche, ohne die Nieren zu reizen, nicht nur zu einer vermehrten Ausscheidung des Wassers, sondern auch der festen Bestandteile führen. Wir wissen von manchen, wie den Koffeinpräparaten, dass sie in der Tat nicht nur bei gesunden, sondern auch bei kranken Nieren die Ausfuhr der Chloride und auch der Achloride (hauptsächlich der stickstoffhaltigen Substanzen) erhöhen und dass unter ihrem Einflusse, namentlich bei ödematösen Nephritikern, die Salze in breitem Strome den Organismus verlassen.

2. Als vikariierendes Organ für die Nieren kann der Darmkanal eintreten und man kann danach streben, bei insuffizienter Nierentätigkeit durch vermehrte Darmentleerungen auch eine ver-

mehrte Ausfuhr der daselbst angehäuften Zersetzungsprodukte zu bewirken. Vereinzelte Untersuchungen über den hierbei erzielten Erfolg liegen bis jetzt nur von Roth-Schulz und Kövesi vor; danach gelang es in der Tat sowohl einen Teil des angesammelten Wassers als auch der retinierten stickstoffhaltigen Substanzen und der Salze zu entfernen.

3. Als wichtigstes für die Nieren bei mangelhafter Tätigkeit derselben eintretendes Organ werden seit langer Zeit die Schweissdrüsen der Haut betrachtet; fraglich ist nur, ob durch eine energische Diaphorese dem Körper nur Wasser, oder auch feste Bestandteile entzogen werden. Wir besitzen darüber aus der jüngsten Zeit eingehende Untersuchungen von H. Strauss und Roth und Kövesi. Nach den letztgenannten Autoren können die Schweissdrüsen unter gewissen Bedingungen bei Nierenkranken eine Flüssigkeit sezernieren, die noch konzentrierter ist, als das Blut selbst und also eine kompensatorische Tätigkeit entfalten. Der Schweiss enthält stickstoffhaltige Zersetzungsprodukte in grosser Menge (0,1—0,45 %) und auch einen nicht unbeträchtlichen Kochsalzgehalt (0,09—0,51 %); insgesamt wurden mit dem Schweisse etwa 10—20 % der durch den Harn ausgeschiedenen festen Bestandteile entleert. Die Menge derselben, und das ist besonders bemerkenswert, nimmt aber während der reichlichen Diaphorese nicht ab, so dass also in der Tat durch die Schweissdrüsen eine ganz erhebliche Mehrleistung erzielt wird. Die molekuläre Konzentration des Blutes wurde in einzelnen Fällen durch die Diaphorese herabgesetzt; keinesfalls trat trotz der Wasserentziehung eine Erhöhung derselben ein. Etwas reservierter gegenüber der Wirkung der Diaphorese verhält sich Strauss; nach ihm ist die Leistung von Schwitzprozeduren für die Ausfuhr stickstoffhaltiger Moleküle bei Nierenkranken nicht besonders gross; immerhin ist auch er der Ansicht, dass hierbei tatsächlich ein Teil der Stoffe aus dem Körper entfernt wird, denen für die Entstehung der Urämie eine Rolle zugeschrieben wird, so dass also auch das Experiment eine günstige Wirkung der diaphoretischen Methoden gegenüber urämischen Zuständen bestätigt, wie sie die Empirie bereits lange behauptet.

XI. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei Erkrankungen des Respirations- und des Zirkulationsapparates.

A. Der Stoffwechsel bei Respirationskrankheiten.

a) Der Gesamtstoffwechsel.

Lungenkrankheiten beeinflussen, von der Tuberkulose abgesehen, bei der mehr die Infektion und das Fieber als die Affektion des Respirationsapparates für den Stoffwechsel von Bedeutung sind, die Gesamtverbrennungen nur insoweit, als nicht kompensierte Störungen der Atmung dabei unterlaufen. Und zwar ist das eigentlich massgebende Moment dabei der Sauerstoffmangel bzw. die dadurch hervorgerufene Dyspnoe. Wenn nur ein verhältnismässig geringer Teil des Lungengewebes ausgefallen ist, oder wenn trotz Ausschaltung erheblicherer Partien durch vikariierendes Eintreten anderer die Verkleinerung der Atemfläche sich nicht in Sauerstoffmangel geltend macht, sind spezifische Einwirkungen der Lungenkrankheit auf den Gesamtstoffwechsel bis jetzt nicht bekannt geworden. Wo eine Steigerung derselben gefunden worden ist, kann dieselbe ungezwungen auf die gleichzeitig vorhandene Steigerung der Atemtätigkeit bezogen werden.

Anders dagegen bei Sauerstoffmangel. Dann treten in der Hauptsache qualitative Veränderungen ein, die sich in einer Veränderung des respiratorischen Koeffizienten ausdrücken und zwar im Sinne einer Erhöhung desselben.

Allerdings ist das vorliegende Material, soweit es Lungenerkrankungen selbst betrifft, nur spärlich und nicht ganz eindeutig. Es beschränkt sich zunächst auf Tierversuche (Gréhant und Quinquaud, A. Löwy), in denen bei künstlich erzeugter Ver-

minderung der Atemfläche durch pneumonische Prozesse eine Abnahme der Kohlensäureproduktion erzielt wurde, die bei der Rückkehr zur Norm wieder verschwand. Dafür, dass in solchen Fällen nicht eine quantitative Verminderung, sondern nur eine qualitative Aenderung in den Verbrennungsprozessen stattfindet, spricht jedenfalls der Umstand, dass der Sauerstoffverbrauch im Gegensatz zur Kohlensäureausscheidung nicht vermindert, sondern sogar erhöht war.

Pleuritische Exsudate sollen ebenfalls eine Abnahme der Kohlensäureausscheidung bewirken (Gréhant und Quinquaud), die nach der Resorption des Exsudates sofort einer Vermehrung Platz macht. Andererseits wurden bei Lungenemphysem von Geppert und Zuntz normale Werte gefunden.

Besser unterrichtet sind wir über die Aenderungen des Gesamtstoffwechsels, wie sie bei künstlich herbeigeführtem Sauerstoffmangel durch Einatmen von verdünnter Luft, ferner bei Vergiftungen durch kohlenoxyd- oder methämoglobinbildenden Giften, deren Gemeinsames ja eine Störung der innern Gewebsatmung ist, auftreten. Hier findet eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung aus. Es handelt sich dabei aber nicht nur um eine vermehrte Ausscheidung als einfache physikalische Folge forzierter Atmung und verbesserter Lungenventilation (Speck) sondern die Bildung der Kohlensäure ist erhöht. Je grösser der Sauerstoffmangel, um so grösser ist auch die Kohlensäureausscheidung, so lange noch eine ausgiebige Lungenventilation stattfinden kann. Bei den höchsten Graden des Sauerstoffmangels geht allerdings auch die Kohlensäureausscheidung wieder zurück, ist aber immer noch gegenüber der Norm erhöht. Eine quantitative Veränderung des Stoffwechsels ist also bei mangelhafter Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff vorhanden, in der Hauptsache aber liegen, wie wir sehen werden, qualitative Veränderungen des Stoffwechsels vor.

b) Der Stoffwechsel im einzelnen.

Der Eiweisszerfall nimmt bei allen Zuständen von akuter Dyspnoe zu; das ist seit den Tierexperimenten von Senator und A. Fraenkel so vielfach nachgewiesen, dass es einer weiteren

Diskussion hierüber nicht bedarf. Versuche am Menschen, die mit allen Kautelen des modernen Stoffwechselversuches durchgeführt sind, stehen allerdings noch aus. Auch darf nicht vergessen werden, dass es sich in den Tierversuchen nur um die Folgen einer plötzlich eintretenden Sauerstoffverarmung handelt, dass dagegen bei Lungenkrankheiten mit allmählich einsetzender und sich steigernder Respirationsbehinderung wohl infolge von Ausgleichsvorrichtungen andere Verhältnisse vorliegen können, als im Tierexperiment.

Ueber den Grad des Sauerstoffmangels, der zu einer wahrnehmbaren Erhöhung des Eiweissumsatzes führt, besitzen wir orientierende Tierversuche von Terray. Danach zeigte noch bei einer Zusammensetzung der Einatmungsluft bis zu 10,5 % Sauerstoffgehalt die Eiweisszersetzung keine Abweichung von der Norm; unter 10,5 % O-Gehalt war der vermehrte Stickstoffzerfall anfänglich gering und nahm erst unter 5 % O grössere Dimensionen an.

Die Ursache des vermehrten Eiweisszerfalles unter dem Einflusse der Dyspnoe ist nicht ganz klar. Wahrscheinlich handelt es sich um eine erhöhte Abschmelzung von Organeiweiss, die dadurch zustande kommt, dass in den Geweben Stoffe entstehen, die auf das Zellprotoplasma als Giftstoffe wirken, also einen „toxogenen" Eiweisszerfall bedingen. Allerdings sind diese Stoffe bis jetzt noch hypothetischer Natur. Indessen kennen wir doch eine Reihe von Substanzen, die sich bei Sauerstoffmangel ansammeln. Die Veränderungen, die der Sauerstoffmangel in den Organen erzeugt, sind übrigens nach Tierexperimenten dieselben, wie nach schweren Giften: Enorme fettige Degeneration des Herzens, und zwar eine so starke, dass sie zweifellos den bei hochgradiger Luftverdünnung rasch eintretenden Tod erklärt (G. Lewinstein).

Das Auftreten sog. intermediärer Stoffwechselprodukte. Neben dem vermehrten Zerfall von Organeiweiss ist ein charakteristisches Zeichen des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel, das Auftreten von Zwischenprodukten, die sonst einer weiteren Verbrennung unterliegen. Unter ihnen ist am längsten bekannt das Auftreten von Milchsäure (Araki u. a.), die sowohl im Blute, als im Harne gefunden wird. Im Zusammenhange damit steht eine Abnahme der Blutalkaleszenz. Das Auftreten der Milchsäure wird von manchen Autoren (Minkowski), nicht sowohl auf

den Sauerstoffmangel, als vielmehr auf eine Störung der Leberfunktion zurückgeführt; die Leber ist unter normalen Umständen imstande, die im Stoffwechsel jederzeit gebildeten kleinen Mengen von Milchsäure zu zerstören; bei einer Schädigung der Leberfunktion erlischt diese Fähigkeit. Indessen zeigen die Versuche von Terray, dass bei Sauerstoffmangel Milchsäure in den Harn übergeht, ohne dass irgend ein Umstand auf eine Funktionsstörung der Leber, speziell die der Milchsäurezersetzung, hinweist, dass also der Sauerstoffmangel als solcher und nicht etwa eine durch ihn bedingte Ernährungsstörung der Leberzellen die Ursache der Erscheinung ist.

Nicht ganz so einwandsfrei sind die Befunde von Oxalsäure bei Sauerstoffmangel. Die endogen im Stoffwechsel gebildete Oxalsäure kann, wie wir gesehen haben, zum Teil aus dem Eiweiss, möglicherweise auf dem Wege über die Harnsäure gebildet werden; nicht sicher bewiesen ist dagegen, wenigstens für den Menschen. die Entstehung der Oxalsäure als mangelhaftes Oxydationsprodukt der Kohlehydrate.

Im Tierexperiment ist von manchen Forschern (Reale und Boeri, v. Terray) bei Dyspnoe und Sauerstoffmangel vermehrtes Auftreten von Oxalsäure beschrieben; indessen sind diese Beobachtungen nicht durchweg bestätigt worden.

B. Der Stoffwechsel bei Zirkulationskrankheiten.

Dieselben Momente, die den Stoffwechsel der Lungenkranken beeinflussen, der Sauerstoffmangel und die Dyspnoe, kommen auch für die Herzkranken in Frage; wo der Stoffwechsel derselben von der Norm abweicht, namentlich in qualitativer Hinsicht, zeigt er die gleichen Besonderheiten, die wir vorhin besprochen haben.

Bei körperlicher Ruhe kann nach den Untersuchungen von F. Kraus, ebenso wie bei den Anämien, selbst erhebliche Verminderung der Sauerstoffträger im Blut und krankhaft verlangsamte Zirkulation ohne ein Sinken der Zersetzungsprozesse im Organismus bestehen. Auch Speck fand bei Herzinsuffizienz normale Werte. Auffallend niedrig ist nach Kraus der respira-

torische Quotient; die verringerte Kohlensäureabgabe bezieht Kraus auf erschwerte Ausscheidungsbedingungen der Kohlensäure in den Lungen.

Bei Muskelarbeit vermag sich der Organismus der Herzkranken ebenfalls der produzierten Kohlensäure nur unvollkommen zu entledigen; gleichzeitig besteht eine Erschwerung der Sauerstoffversorgung für den erhöhten Bedarf (F. Kraus), und zwar beides trotz ausreichender Leistung der Atemmechanik, soweit sie durch die Respirationsmuskeln geleistet wird.

Ob der Stoffumsatz bzw. der Nahrungsbedarf chronisch Herzkranker eingeschränkt ist, darüber sind Untersuchungen bis jetzt nicht angestellt, aber gerade aus praktischen Gesichtspunkten notwendig bezüglich der Frage, inwieweit die Schonung des Herzens bzw. die Furcht, ihm vermehrte Arbeit durch die Ernährung aufzubürden, ohne schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes getrieben werden darf.

Untersuchungen des Stoffwechsels im einzelnen haben bis jetzt mehr Abnormitäten hinsichtlich der Ausscheidung, als der Bildung von Stoffwechselprodukten zu Tage gefördert. Die erstere wird naturgemäss durch die Retention von Wasser in Haut und serösen Höhlen beeinflusst; jedoch braucht die Zurückhaltung von Wasser und von festen Bestandteilen nicht gleichmässig zu erfolgen; es kann eine Zurückhaltung des Stickstoffs und seiner Abbauprodukte bei enormer Diurese erfolgen, und umgekehrt kann auch bei bedeutender Wasserstauung die Aufstapelung stickstoffhaltiger Körper gering sein. Im Allgemeinen ist die Stickstoffretention bei unkomplizierten Herzkranken verhältnismässig gering, wenigstens bei nur kurzdauernden Kompensationsstörungen, und erreicht bei weitem nicht die Werte, wie bei Nierenkranken.

Von grosser Wichtigkeit, namentlich aus therapeutischen Gründen, wäre eine genaue Kenntnis des Wasserstoffwechsels bei Herzkranken. Leider kennen wir die Grösse der einzelnen Komponenten desselben nicht bzw. wissen nicht, ob bei Kompensationsstörungen eine Verschiebung derselben gegen die Norm, speziell eine Aenderung der Wasserabgabe durch Haut und Lungen, eintritt. Der Vergleich der Nahrungs- und Harnwassermengen, wie er von Oertel geübt wurde — beim Gesunden wird etwa 20—35 % weniger Harn ausgeschieden, als an Wasser aufgenommen wird —,

sagt jedenfalls über eine Flüssigkeitsretention im Körper nichts sicheres aus.

Ueber den Stoffwechsel bei Gefässkrankheiten, speziell bei der Arteriosklerose ist so gut, wie nichts bekannt. Es ist behauptet worden (Rumpf), dass die Kalkbilanz von der Gesunder abweiche, dass eine Vermehrung des Kalkgehaltes von Blut und Geweben stattfinde und dadurch eine Gelegenheit zur Kalkablagerung in den Gefässen gegeben sei. Indessen ist eine ursächliche Beziehung zwischen beiden Erscheinungen auch durch die Tatsache einer Zurückhaltung von Erdalkalien nicht nachgewiesen. Ueberdies wird eine derartige Retention von anderer Seite (Schwörer) geleugnet.

XII. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei Magenkrankheiten.

So schwer geschädigt der Ernährungszustand einer grossen Anzahl von Magenkranken ist, so würde man doch meist fehl gehen, die Stoffwechselstörungen als den direkten Ausdruck der Erkrankung des Organes selbst bzw. des Ausfalles seiner Funktion zu betrachten.

Zum Teil handelt es sich um die Wirkungen mangelhafter Nahrungsaufnahme, chronischer Inanition, und der Stoffwechsel folgt dann nur den allgemeinen Gesetzen derselben, wie wir sie früher besprochen haben. Oder aber, es besteht eine bösartige Neubildung, ein Magenkarzinom: Dann addieren sich zu den Erscheinungen des Hungerstoffwechsels noch die toxischen Effekte des Karzinoms, wie wir sie später kennen lernen werden. Oder endlich, es kommt, wie bei der Tetanie Magenkranker, zu einer Zersetzung im Mageninhalt befindlicher Massen: Dann haben wir die „Autointoxikation", die sich in ihrer Rückwirkung auf den Stoffwechsel nicht von anderen Arten enterogener Autointoxikation unterscheidet.

Von spezifischen Störungen des Stoffwechsels Magenkranker kennen wir, wie Loeb mit Recht betont, eigentlich nur solche, die Sekretionsanomalien, speziell dem Chlorverlust ihre Entstehung verdanken.

Schon in der Norm bestehen Beziehungen zwischen täglicher Chlorausscheidung und Sekretion, deren Effekte nicht Wunder nehmen können, wenn man bedenkt, dass die Chlormengen, welche für die Abscheidung der Magensalzsäure gebraucht werden, relativ

bedeutende sind. Nach einer Berechnung von Pawlow werden für die zur Verarbeitung einer grösseren Mahlzeit notwendige Salzsäure etwa 3,3 g NaCl dem Blut bzw. den Geweben entzogen. Das ist fast der dritte Teil des gesamten täglichen Chlorumsatzes, ein Verlust, der nur langsam wieder paralysiert werden kann, und sich darum in der Kurve der täglichen Chlorausscheidung auch geltend machen muss.

In der Tat ist dies der Fall. Nach Müller und Saxl entspricht die mehrere Stunden nach der Hauptmahlzeit eintretende Senkung in der NaCl-Ausscheidung dem Verbrauch der Chloride des Blutes für die Salzsäurebildung im Magen. Diese Senkung fehlt beim Magenkarzinom, dagegen gibt die Hypersekretion wider Erwarten keine Abweichung von der normalen Kurve.

Herabsetzung der täglichen Chlorausscheidung ist bei Magenkrankheiten wiederholt (Gluzinski. Rosenthal, Sticker u. a.) nachgewiesen, besonders dann, wenn Bedingungen zur Retention des Magensaftes oder zu seiner Entleerung per os gegeben sind. Die dauernde und reichliche Entleerung eines stark sauren Magensaftes nach aussen kann aber auch eine erhebliche Verminderung der Ammoniakausscheidung zur Folge haben (Löb). Dieselbe war in einem Falle bis auf den zehnten Teil der Norm verändert.

Es scheint sich hierbei um eine Zunahme der Alkaleszenz des Organismus infolge des Säureverlustes zu handeln, wofür wenigstens die Erhöhung der Harnalkaleszenz und der — allerdings auf direktem Wege nicht nachzuweisenden — Alkaleszenz der Säfte sprechen. Ebenso wie die Alkalizufuhr per os die Ammoniakausscheidung erheblich herabdrückt (s. früher), muss auch die im Organismus selbst vor sich gehende Alkalinitätszunahme wirken (Löb). Allerdings darf man diesen Effekt nicht in allen Fällen von Magenkrankheiten mit Säureverlust erwarten, zumal sich dabei antagonistisch wirkende Faktoren, vor allem die Inanition geltend machen, die durch Zunahme der Säurebildung den Säureverlust paralysieren.

Die Beziehungen der Ammoniakausscheidung zur Magensalzsäure sind, wie die bisherigen noch spärlichen Untersuchungen zeigen, jedenfalls noch komplizierter und nicht immer leicht zu deutender Natur. Aber möglich ist es jedenfalls (Schittenhelm,

Löb), dass ein Teil des Ammoniaks auch in der Norm deshalb der Umwandlung zu Harnstoff entgeht, weil er zur Absättigung resorbierter Magensalzsäure gebraucht wird.

Findet nun bei Magenkranken durch die Chlorverluste auch eine wirkliche Chlorverarmung des Organismus statt und welches sind ihre Folgen?

Bei Chlormangel, nach Hunger, besteht, wie wir gesehen haben, im Organismus das Bestreben, der Chlorbestand so rasch als möglich auf die frühere Höhe zu bringen und möglichst viel Kochsalz aus der Nahrung zurückzuhalten. Auch bei manchen Magenkranken tritt nach starken Chlorverlusten diese Erscheinung ein, aber durchaus nicht immer.

Ist es demnach fraglich, ob — ohne gleichzeitige Inanition — blosse Sekretionsstörungen bei Magenkrankheiten zu einer schweren Schädigung im Chlorstoffwechsel führen, so ist noch weniger bewiesen, dass, wie manche Autoren annehmen, die Tetanie Magenkranker eine Folge der Chlorverarmung sein soll. Dagegen spricht vor allem der Umstand, dass Fälle von hochgradigster Chlorverarmung bei Gastrektasie vorkommen, ohne dass in ihnen nur eine Andeutung von Tetanie beobachtet wird (Löb).

Erfahrungen der allerjüngsten Zeit nötigen aber auch nach anderer Richtung, Anomalien der Magensaftsekretion einen Einfluss auf den Stoffwechsel einräumen. Seit durch chirurgische Eingriffe am Magen nachgewiesen wurde, dass selbst die völlige Ausschaltung des Organs den Ablauf der Ernährungs- und Resorptionsprozesse nicht zu schädigen braucht, hat sich lange Zeit die Anschauung erhalten, dass der Magen mehr eine Art „Vorratskammer" für die Speisen sei, als ein chemisches Laboratorium, das ihrer Verarbeitung dient. Um so mehr, als von Noorden den Nachweis erbringen konnte, dass „bei völligem Versiegen der Salzsäureabscheidung", also unter Verhältnissen, welche einer Ausschaltung der Magenverdauung gleichkommen, dennoch die Zerlegung und Resorption der Nahrung und zwar auch der Eiweisskörper, in völlig ausreichender Weise von statten gehen kann.

Nun zeigen aber neuere Arbeiten (cfr. S. 13), dass die Verdauung der Speisen durch den Magen, speziell von Eiweiss, sowohl in quantitativer, als in quantitativer Hinsicht viel weiter geht, als man angenommen hat: Die Magensaftsekretion hat

für die Proteolyse eine grosse Bedeutung und wenn ihr Ausfall auch durch Pankreas und Darm ersetzt werden kann, wenigstens unter gewöhnlichen Bedingungen, so kann man sich bei grösserer Inanspruchnahme der Eiweissverdauung doch Zustände denken, in denen einerseits die Kompensation seitens der genannten Organe keine vollständige ist, andererseits ihre grössere Belastung zu Störungen im Stoffhaushalt führt. In der Tat konnte v. Tabora zeigen, dass bei einer über den normalen Bedarf gesteigerten Eiweisszufuhr Fälle mit fehlender Magensaftsekretion eine erheblich verschlechterte Ausnutzung der Nahrung gegenüber den Fällen mit normaler oder gesteigerter Sekretion besassen, so dass in der sekretorischen Magenfunktion ein wesentlicher Faktor für die Aufrechterhaltung der normalen Verdauungsarbeit erblickt werden muss. Untersuchungen der Eiweissverdauung bei den verschiedensten Magenaffektionen, wie sie bisher nur in geringer Anzahl vorliegen (E. Rosenberg), versprechen jedenfalls für den Eiweissstoffwechsel der Magenkranken noch wertvolle Aufschlüsse.

XIII. Kapitel.

Der Stoffwechsel bei verschiedenen infektiösen und toxischen Prozessen.

A. Prozesse bakterieller Natur.

Wir betrachten in folgendem nur solche Prozesse, bei denen es sich um eine Infektion ohne gleichzeitiges Fieber handelt; soweit letzteres durch die Infektion verursacht wird oder sie begleitet, übt es, wie früher besprochen, stets, von der Natur des Infektionserregers ganz abgesehen, den gleichen Einfluss auf die Stoffwechselvorgänge aus.

Den charakterischen Typus einer reinen Infektionswirkung stellt die fieberlos verlaufende Tuberkulose dar; bei ihr sind einerseits die Schädigungen des Stoffwechsels am genauesten studiert; andererseits ist auch die Kenntnis derselben, besonders mit Rücksicht für die Therapie, von der grössten praktischen Bedeutung. Wir befassen uns daher hauptsächlich mit ihr.

I. Der Gesamtstoffwechsel bei fieberlosen Tuberkulösen.

Exakte Untersuchungen, die sich damit beschäftigen, existieren nur in geringer Zahl (Kraus und Chvostek, A. Löwy). Aus dem spärlichen bis jetzt vorliegenden Zahlenmaterial gewinnt man nicht den Eindruck, als ob die Gesamtzersetzung in diesem Stadium der Tuberkulose erheblich gesteigert wäre.

Auffallend ist allerdings die jedem Arzt bekannte Tatsache, wie schwer bei manchen afebrilen Phthisen auch bei reichlicher Nahrungszufuhr Gewichtszunahme zu erzielen ist. Solche Kranke nehmen sogar bei einer Nahrung ab, deren Kalorienwert völlig aus-

reicht, den Gesunden auf seinem Bestande zu erhalten. F. Müller, der auf diesen Punkt besonders hinweist und in ihm ein wichtiges diagnostisches Moment für die Erkennung mancher latenten Tuberkulosen sieht, rechnet daher auch in gewissem Sinne die Tuberkulose zu den konsumierenden, zehrenden Krankheiten, die mit einer Steigerung der Zersetzungsvorgänge einhergehen. Immerhin scheinen derartige Fälle doch nicht zu den gerade häufigen zu gehören; denn dass trotz Tuberkelbazillen und trotz Propagation des Prozesses ein nicht unerheblicher Gewichtsansatz erzielt werden kann, lehrt ja gerade die moderne Therapie der Phthise. Im ganzen ist also wohl der direkte Einfluss der Tuberkelbazilleninfektion auf den Fettzerfall, wenn er überhaupt vorhanden ist, nicht gerade hoch anzuschlagen.

Allerdings sind jüngst Robin und Binet mit der Behauptung hervorgetreten, dass bei der chronischen Lungenschwindsucht zu allen Zeiten eine Vermehrung der O-Aufnahme und der CO_2-Abgabe herrschen sollte und dass dieselbe ungefähr parallel den übrigen Manifestationen des tuberkulösen Prozesses ginge, mit seiner Verschlimmerung steige, mit seiner Besserung falle. Indessen hat Winternitz bei einer systematischen Prüfung des Gaswechsels Tuberkulöser in allen Stadien und mit der zuverlässigen Zuntz-Geppertschen Methode gefunden — bei Robin und Binet fehlen alle näheren Angaben über Methodik —, dass erhebliche Abweichungen von dem Gesamtstoffwechsel bei fieberfreien Tuberkulösen nicht bestehen, wenn auch die Werte für den Sauerstoffverbrauch häufig an der oberen Grenze des normalen liegen, entsprechend der Abmagerung der Tuberkulösen und der gesteigerten Arbeit ihrer Atemmuskeln. Nur in ganz vorgeschrittenen Fällen sah er einen die Norm übertreffenden Sauerstoffverbrauch; indessen ist derselbe in der Hauptsache wohl auf einen toxischen Eiweisszerfall zu schieben, während für einen toxischen Fettzerfall sich Anhaltspunkte aus den bei Phthisikern ermittelten Respirationswerten nicht ergeben.

Nicht selten mag, wenn mit genügender Nahrungszufuhr die Abmagerung kontrastiert, eine Verschlechterung der Resorption schuld sein. Wie F. Müller nachwies, ist namentlich in vorgeschrittenen Fällen die Fettresorption erheblich herabgesetzt, während die Eiweissresorption nur geringen Schaden erleidet. Bei

mehr inzipienten Fällen braucht indessen eine wesentliche Alteration der Resorption nicht vorzuliegen (Spirig, Blumenfeld).

II. Der Eiweissumsatz kann bei fieberlosen Tuberkulösen gegen die Norm erhöht sein. Die ersten, allerdings nicht ganz eindeutigen Versuche darüber liegen von G. Klemperer vor. Der von diesem Autor angenommene erhöhte Eiweisszerfall ist nun neuerdings von Finkler und Lichtenfeld, Mircoli und Soleri und von Mitulescu bestätigt worden.

Finkler und Lichtenfeld haben zur Entscheidung der Frage Massenuntersuchungen an fiebernden und nichtfiebernden Tuberkulösen angestellt. Sie fanden auch bei der letzteren Kategorie einen verhältnismässig hohen Eiweissumsatz; jedenfalls überstiegen die Werte trotz der innegehaltenen Körperruhe den Bedarf eines mässig arbeitenden Gesunden.

Beweisender sind Einzeluntersuchungen mit Feststellung der Stickstoffbilanz, wie sie von den andern oben genannten Autoren angestellt worden sind.

So konstatierten Mircoli und Soleri bei einem überreichlich ernährten Tuberkulösen, dessen tägliche Eiweissnahrung bei einer Zufuhr von 50 Kalorien pro Kilo Körpergewicht die exorbitant hohe Zahl von 200 g betrug, dass trotz dieser Diät der Stickstoffansatz verschwindend gering war, während in einer Periode der Besserung der Krankheit bei der gleichen Ernährung ein deutlicher Eiweissansatz erzielt wurde.

Auch Mitulescu teilt bei einer Anzahl von fieberlosen Phthisikern negative N-Bilanzen mit.

Die Zahl der genau untersuchten Fälle ist bis jetzt keine grosse; den Anforderungen eines exakten Stoffwechselversuches entspricht kaum einer von ihnen. Jedenfalls geht aus der folgenden Tabelle, die wir May entnehmen, hervor, dass der Eiweisszerfall bei Tuberkulose ohne gleichzeitigen Einfluss des Fiebers kein grosser ist.

Fall	Kalorienzufuhr a) pro Kilo	Kalorienzufuhr b) im ganzen	davon in Eiweiss	tägl. N-Bilanz im Mittel
Klemperer . . .	43	2080	416	+ 1,25 g
Klemperer . . .	38	2000	440	+ 0,59 g
Klemperer . . .	35	2360	448	+ 3.97 g
Klemperer . . .	38	2090	416	+ 3,23 g

Fall	Kalorienzufuhr a) pro Kilo	b) i. ganz.	davon in Eiweiss	tägl. N-Bilanz im Mittel	
Albu	48	1390	278	+ 1,35 g	
Blumenfeld	54	2000	320	+ 1,80 g	
Blumenfeld	49	2750	495	+ 1,27 g	
Ott	40	1800	444	— 0,05 g	
Mitulescu	?	1800	378	— 0,42 g	
Mitulescu	?	1580	348	— 1,32 g	
Mitulescu	25	1700	390	+ 0,55 g	
Mitulescu	?	1370	394	+ 0,29 g	
Mitulescu	?	1453	304	— 0,04 g	
Mitulescu	33	1720	344	+ 0,61 g	
Mircoli u. Soleri	50	3880	776	+ 0,43 g	
Mircoli u. Soleri	50	3860	770	+ 3,00 g	(Derselbe Fall in der Besserung).

Wenn sich auch in einer Reihe von Fällen, wie die Zahlen der Tabelle zeigen, ein kleiner N-Ansatz zu ergeben scheint, so muss man doch bedenken, dass bei der überreichen Zufuhr von Eiweiss und Eiweisssparmitteln beim Gesunden die positive Stickstoffbilanz weit grössere Ausschläge nach oben aufweisen würde; sowohl die Fälle mit geringer N-Retention wie ganz besonders diejenigen mit einem N-Defizit sprechen daher für die unter dem Einflusse der Krankheit sich vollziehende Schädigung des Eiweissbestandes.

Dass es sich dabei wirklich um eine „toxische" Abschmelzung von Organeiweiss infolge des von den Tuberkelbazillen produzierten und in den Kreislauf gelangenden Gifte handelt, erscheint durch die gleichzeitig nachgewiesene Vermehrung der Phosphorausscheidung (Mitulescu) wenigstens wahrscheinlich gemacht. Sicheren Aufschluss könnte vielleicht der Tierversuch geben. Allerdings fehlen bislang noch Experimente, die ohne gleichzeitige Temperatursteigerung die Wirkung lebender bzw. abgetöteter Tuberkelbazillenkulturen auf den Eiweissbestand einwandsfrei zeigen. Für die Beziehung zwischen Tuberkelbazillenwirkung und Eiweissumsatz spricht wohl auch der Umstand, dass nach einigen Beobachtungen mit Perioden schlechten Befindens parallel auch ein grösserer Eiweisszerfall zu gehen pflegt, während in solchen der Besserung eine Retention von Eiweiss zu konstatieren ist. Hier

ist es wohl am plausibelsten, mit May anzunehmen, dass in solchen Zeiten weniger Gift von den tuberkulösen Herden aus produziert wird und zur Resorption gelangt, indem ein festerer fibröser Abschluss derselben stattfindet und somit eine lokale Begrenzung der Toxine bzw. ihre Unschädlichmachung für den Gesamtorganismus erreicht wird. Freilich muss man auch daran denken, dass eine allmähliche Gewöhnung der Körperzellen an die Toxine stattfindet (Mitulescu).

III. Der Salzstoffwechsel bei der Tuberkulose: Auf denselben ist in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit gelenkt worden, seit Robin die „Verarmung des Organismus an Mineralsalzen“, die „Demineralisation“ als ein charakteristisches Frühsymptom, als eine der Tuberkulose eigenartige Stoffwechselstörung bezeichnete. In exakten Stoffwechselversuchen hat sich diese von Robin nur aus dem Verhältnisse der Mineralstoffe im Urin zu der gesamten Trockensubstanz aufgestellte Hypothese nicht bestätigt. Ott hat gezeigt, dass bei genauer Bestimmung des Aschengehaltes der Nahrung und der Ausfuhr durch Nieren und Darm von einer Verarmung der Gewebe an Salzen in den Anfangsstadien der Tuberkulose nicht die Rede ist Und ebenso wenig haben Steinitz und Weigert bei der Analyse der Organe tuberkulöser und nicht tuberkulöser Kinder Unterschiede in dem Aschengehalte im Sinne der Robinschen Theorie gefunden. Dagegen ist nach Ott in den vorgeschrittenen Stadien der Tuberkulose, bei Kachexie, allerdings eine vermehrte Ausscheidung von Mineralbestandteilen vorhanden. Aber dieser Vorgang ist nichts für die Tuberkulose charakteristisches, sondern er gehört zu dem Bilde der Kachexie und kann durch die verschiedensten Ursachen, die zur Gewebseinschmelzung führen, ausgelöst werden. Dass etwa die „Demineralisation“ der Gewebe das prädisponierende Moment sei, welches der Tätigkeit des Tuberkelbazillus durch die Ernährungsstörung, die sie in den Zellen herbeiführt, erst einen günstigen Boden schafft, ist bis jetzt durch nichts bewiesen.

B. Der Stoffwechsel bei malignen Tumoren, insbesondere Karzinom.

Wie schwer bei bösartigen Neubildungen der Ernährungszustand in Mitleidenschaft gezogen wird, lehrt schon der einfache Anblick

der Kranken, ihre Abmagerung und die langsamer oder schneller im Verlaufe des Leidens eintretende Kachexie. Es ist aber selbst in exakten Stoffwechselversuchen nicht immer leicht und einwandsfrei zu entscheiden, wie viel von der Stoffeinschmelzung und dem Kräfteverfall auf das ursächliche Leiden selbst, wie viel davon auf die begleitenden Nebenumstände, vor allem auf die auch der grössten ärztlichen Kunst häufig trotzende mangelhafte Nahrungsaufnahme entfällt. Soweit letztere in Frage kommt, gelten die bekannten und erörterten Gesetze der Unterernährung. Wir haben es in folgendem nur mit der eventuellen Beeinflussung des Stoffwechsels zu tun, die, ganz abgesehen von etwaiger Inanition, auf das Konto der rasch wachsenden und zerfallenden Geschwülste, an erster Stelle der Karzinome — sie sind in der Hauptsache nur studiert — zu setzen ist.

I. Der Gesamtstoffwechsel.

Die Untersuchungen über diesen Punkt sind recht spärlich; trotzdem sie gerade berufen sind, über die Grundfrage Aufschluss zu geben, ob die Malignität eines Tumors sich in einer spezifischen, oxydationssteigernden Wirkung zeigt, die den ausserordentlichen Kräfteverfall erklärt, liegen Gaswechselversuche in nüchternem Zustande nur wenig vor. Das gesamte Material beschränkt sich auf 4 Fälle von Karzinom bei Kraus und einen bei Svenson. Kraus fand bei seinen Kranken trotz schwerster Kachexie Werte für Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung, die völlig in der Breite des Normalen liegen, und auch bei dem Patienten von Svenson war das Gleiche der Fall.

Der respiratorische Quotient war durchgängig sehr niedrig, wie bei Inanition überhaupt.

Sollten sich diese Ergebnisse auch an grösseren Reihen bestätigen — wünschenswert sind namentlich Untersuchungen an solchen Kranken, die sich noch in einem leidlichen Ernährungszustande befinden — so würde daraus jedenfalls folgen, dass die malignen Tumoren an sich keine allgemeine Erhöhung des Stoffumsatzes bedingen. Wenn trotzdem der Fettverlust ein so unaufhaltsamer ist, so ist daran das Darniederliegen der Appetenz schuld.

II. Der Eiweissstoffwechsel.

1. Der krankhafte Protoplasmazerfall, die Einschmelzung von Körpereiweiss, auch wo Nahrungseiweiss noch in reichlichen Mengen dem Körper zu Gebote steht, nicht nur, wo es infolge Inanition in die Bresche treten muss, ist das von Friedrich Müller entdeckte Charakteristikum des Eiweissstoffwechsels bei malignen Tumoren. Es handelt sich um einen toxogenen Eiweisszerfall, wie wir ihn beim Fieber kennen gelernt haben und dem gegenüber die Ernährung sich meistens dauernd ebenso machtlos verhält, wie dort: Er kann durch reichliche Kalorien- und Eiweisszufuhr wohl für ganz kurze Zeit beschränkt, aber niemals ganz unterdrückt werden.

Die Tatsache dieses erhöhten Eiweisszerfalles ist von andern Autoren, insbesondere Klemperer, von Noorden und Gärtig, Duplay und Savoire, Moraczewski u. a. bestätigt worden.

Allerdings machen sich hierbei gewisse Unterschiede geltend: Rasch wachsende Tumoren mit rapidem Verlauf bedingen auch einen weit grösseren Eiweissverlust, als langsamer zum Tode führende, namentlich bei alten Individuen, bei denen der Eiweissstoffwechsel sich allmählich, wie überhaupt bei marantischen Personen, auf ein sehr niedriges Niveau einstellt.

Auch braucht, für kurze Zeiträume wenigstens, die Eiweisseinschmelzung nicht immer deutlich zu sein; das zeigen die Versuche von Braunstein, der bei 7 von 10 Karzinomen nur unbedeutende Aenderungen im Eiweissstoffwechsel fand. Indessen sind aus Untersuchungsreihen, die nur einige Tage umfassen, keine weitgehenden Schlüsse zu ziehen, die etwa das allgemeine Gesetz von dem deletären Einflusse des Karzinoms auf das Körpereiweiss in Frage stellten. Kann doch sogar an einzelnen Tagen eine Retention von Eiweiss bei Karzinomkranken stattfinden, ohne dass dieselbe etwa einen Eiweissansatz bedeutet, denn trotz desselben kommen die Patienten von Kräften. Es handelt sich nur um eine Ansammlung von Zerfallsprodukten infolge mangelhafter Sekretionsfähigkeit der ausscheidenden Organe.

Die toxogene Natur des Eiweisszerfalles muss vorläufig aus der Analogie mit anderen Zuständen, besonders mit Infektions-

krankheiten und Vergiftungen, erschlossen werden. Der sichere Nachweis von Giften, die im Tumor selbst produziert werden, dann in den Kreislauf gelangen und zum Teil im Urin zur Ausscheidung kommen, ist trotz mancher darauf hindeutender Ergebnisse (Klemperer, Griffiths, Fritz Meyer) bis jetzt noch nicht geführt. Keinesfalls ist aber anzunehmen, dass der Eiweissverlust nur auf Kosten des Materiales erfolgt, das der Parasit zu seinem Wachstum benötigt und seinem Wirt entzieht.

2. Ob und inwieweit eine Störung in dem Abbau von Eiweiss beim Karzinom erfolgt, ob sich andere Zersetzungsprodukte als in der Norm in den Vordergrund drängen, ob in der Quantität der einzelnen eine Verschiebung eintritt, ist mit zureichenden Methoden wenig untersucht. Nach Töpfer macht der Harnstickstoff nur etwa 80 % des Gesamtstickstoffes aus, der Hauptteil des Restes fällt auf die sogenannten Extraktivstoffe, während die Werte für Harnsäure und Ammoniak sich meist innerhalb der normalen Breite bewegen. Auch Setti bestätigt den hohen Gehalt des Harns Karzinomkranker an Extraktivstoffen, die nach ihm sogar in einem gewissen Verhältnisse zu dem Fortschritt der Karzinomkachexie stehen und mit zunehmendem schlechten Befinden sich vermehren. Dass aber besonders die Purinbasen einen verhältnismässig hohen Bruchteil des Gesamt-N bei Karzinom ausmachen sollen, wie manche Autoren wollten, hat sich nicht bestätigt; nur bei gleichzeitiger Inanition, übersteigen dieselben die Norm; wo dieser Faktor nicht mitspielt und die Nahrungsaufnahme noch eine leidliche ist, finden sich auch beim Karzinom niedrige Werte (F. Blumenthal).

3. Unter den stickstoffhaltigen Endprodukten der Eiweisszersetzung spielt beim Karzinom auch das Urobilin eine Rolle. Nach F. Müller und D. Gerhardt geht die Krebskachexie fast stets mit Urobilinurie einher. Speziell auf diesen Punkt gerichtete Versuche von Braunstein ergeben, dass mit Ausnahme des Leberkarzinoms maligne Tumoren mit anderweitigem Sitze ohne Urobilinurie verlaufen, wenn kein Fieber oder gewisse anderweitige Komplikationen, die Urobilinurie zur Folge haben, wie Blutung, Jauchung, Pneumonie etc., bestehen.

III. Abnorme bzw. abnorm vermehrte Produkte des intermediären Stoffwechsels.

1. Azetonkörper: Dieselben fehlen gewöhnlich im Anfangsstadium, treten aber häufig im weiteren Verlauf und namentlich sub finem vitae auf, gleichzeitig mit einem Zustande, der an das Coma diabeticum erinnert. Doch ist der Befund weder ein so konstanter, wie bei diesem, noch ist die quantitative Ausscheidung damit zu vergleichen. Es scheint sich danach nicht um eine spezifische Störung des Stoffwechsels zu handeln, die dem Karzinom als solchem zu eigen ist, vielmehr ist sie auf das Konto der gleichzeitigen Inanition bzw. des Kohlehydratmangels zu setzen. Wo es möglich ist, genügende Nahrung und vor allem Kohlehydrate zuzuführen, sehen wir die Azetonurie aufhören. So berichtet Mohr über einen Fall von Pyloruskarzinom, der 3 g Azeton, reichlich Azetessigsäure und 10 g Oxybuttersäure durch den Urin ausschied. Die vorübergehende Zufuhr von 120 g Kohlehydraten an zwei Tagen führte sofort ein fast völliges Verschwinden der Azetonkörper herbei. Aehnliche Beobachtungen sind mehrfach gemacht.

2. Aromatische Substanzen (Phenol, Indikan, aromatische Oxysäuren) sind vielfach bei Karzinom der verschiedensten Organe vermehrt gefunden worden.

Diese Vermehrung ist besonders ausgesprochen, wenn es sich um Kranke mit toxischem Eiweisszerfall handelt (Lewin), ohne dass die einzelnen ausgeschiedenen Substanzen in einem konstanten Verhältnis zu einander ständen. Fraglich ist allerdings, ob bei der Krebskachexie die Bildung der aromatischen Substanzen eine Folge des toxischen Eiweisszerfalles selbst ist, also in den Geweben vor sich geht, oder ob sie nur auf vermehrten Fäulnisvorgängen beruht, die sich teils im Darme, teils in den zerfallenen Tumorbestandteilen abspielen. Aus der Tatsache, dass sich die Vermehrung der aromatischen Substanzen hauptsächlich bei Karzinomkranken mit stark erhöhtem Eiweisszerfall findet, ist allein jedenfalls noch kein Schluss auf ihre Bildung im intermediären Stoffwechsel ohne die Vermittelung bakterieller Tätigkeit zu ziehen.

3. Flüchtige Fettsäuren: Ausser gelegentlichen früheren Angaben über ihr vermehrtes Vorkommen existieren neuerdings

systematische Untersuchungen von F. Rosenfeld, der bei 20 Fällen der verschiedensten Karzinome, namentlich aber beim Magenkarzinom, hohe Werte fand und zwar unabhängig von der Nahrung. Ob hierbei nur Fäulnisprozesse, Jauchungen und Exulzerationen des Tumors mitspielen, oder ob der erhöhte Eiweisszerfall die Ursache abgibt, ist bis jetzt nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

IV. Die Aschenbestandteile.

Unter denselben ist von jeher den Chloriden besondere Aufmerksamkeit geschenkt und die konstatierte geringe Ausscheidung an Chloriden im Harn namentlich von Beneke zu weitgehenden Theorien über den spezifischen Einfluss des Karzinoms auf den Chlorstoffwechsel benutzt worden. Diese Theorien haben heute nur noch historischen Wert.

Genauere Feststellungen der Chlorbilanz nach Ein- und Ausfuhr, wie wir sie zuerst Laudenheimer verdanken, haben ergeben, dass von einer Retention von Chloriden bei Karzinomkranken durchaus nicht immer die Rede ist, dass daneben auch ganz normales Verhalten des Chlorstoffwechsels und sogar ein Chlorverlust vom Organismus vorkommen kann. Dasselbe ist von andern Autoren (Schöpp, Setti, Braunstein u. a.) bestätigt worden.

Wo eine Chlorretention vorhanden ist, können verschiedene Ursachen vorliegen. Einen wesentlichen Einfluss hat jedenfalls mangelhafte Harnsekretion: Wenn dieselbe daniederliegt, sehen wir wenig Chlor in den Harn übergehen, während bei reichlicher Wasserausscheidung auch das Kochsalz herausgespült wird. Ausserdem kann der Zerfall des Tumors von Bedeutung sein: Wo es sich um exulzerierende Neubildungen handelt, wird das jauchige Sekret derartig chlorhaltig gefunden (Schöpp), dass sich daraus das Defizit im Urin erklärt.

Das Fazit der zahlreichen Untersuchungen in dieser Hinsicht ist jedenfalls, dass der Chlorstoffwechsel im Karzinom durchaus nichts Charakteristisches an sich hat.

Die Ausscheidung der Phosphorsäure geht im ganzen der Kurve der Stickstoffausfuhr parallel; für den Kalk geben vereinzelte Untersucher eine Vermehrung an, was im Verein mit der

Erhöhung der Phosphorsäureausscheidung vielleicht für eine vermehrte Knocheneinschmelzung spricht. Indessen harrt die Frage, welche Gewebe hauptsächlich an dem Organzerfall beim Karzinom beteiligt sind, noch der Entscheidung.

Die Gesamtheit der Salze ist neuerdings von C. Lewin bei einer Reihe von Karzinomatösen gegenüber der Einfuhr vermindert gefunden worden. Diese „Demineralisation“, die Verarmung der Gewebe an Salzen, geht im allgemeinen dem toxischen Eiweissverlust parallel. Indessen hat dieser Vorgang nichts Charakteristisches für den karzinomatösen Prozess; er ist die Folge der Kachexie, aber ebensowenig, wie bei der Tuberkulose, ihre Ursache.

C. Der Stoffwechsel bei Morbus Basedowii, Myxödem, Morbus Addisonii und Akromegalie.

Die Berechtigung, diese Krankheiten unter die toxischen zu rechnen, gründet sich auf die Tatsache, dass sie auf Veränderungen von Drüsen mit sog. innerer Sekretion beruhen, d. h. von solchen, deren Sekret einmal bei pathologischer Sekretionssteigerung toxische Wirkung entfaltet, andererseits in der Norm gewisse entgiftende Eigenschaften besitzt, so dass sein Fehlen zu Erscheinungen Veranlassung gibt, die man als Intoxikationen deutet.

I. Der Stoffwechsel bei Basedowscher Krankheit.

a) Der Gesamtumsatz.

Die Verbrennungen erfahren bei Morbus Basedowii eine mächtige Steigerung. Das ist zuerst von F. Müller durch genaue Kontrolle des Nährwerts der eingeführten Speisen, ihrer Verluste durch mangelhafte Resorption und den Vergleich beider mit dem Körpergewicht ermittelt worden. Da eine Kranke von 29 Kilo bei einer Nahrungszufuhr von 58 Kalorien pro Kilo, d. h. fast dem Doppelten, was bei Körperruhe erforderlich ist, weit entfernt ihr Gewicht festzuhalten, sogar an Körpersubstanz einschmolz, so war damit der deletäre Einfluss der Krankheit auf den Bestand des Organismus erwiesen. Spätere Untersuchungen haben dann durch direkte Messung der Oxydationen diese wichtige Tatsache bestätigt. Aus-

gesprochene Fälle von Morbus Basedowii zeigen nach den Befunden von Magnus-Levy, Stüve, Nehring eine ganz erhebliche Steigerung der Oxydationen und des Kraftverbrauches in der Ruhe, so dass also die Erhöhung nicht etwa allein auf vermehrte Muskelbewegungen, den Tremor der Kranken etc. zu beziehen ist.

Die Krankheit zeigt in ihrem klinischen Verlauf Remissionen und während derselben kann auch der Sauerstoffverbrauch absinken, ja bis zu den Grenzen des Normalen zurückkehren, und damit die sonst unaufhaltsam fortschreitende Abmagerung, der auch durch die forzierteste Ernährung für gewöhnlich kein Einhalt zu tun ist, für eine Zeitlang still stehen. Andererseits setzen oft eben beginnende Fälle mit einer ganz prägnanten Steigerung des Gaswechsels ein, so dass in der Erhöhung der Oxydationsgrösse ein Kriterium zu erblicken ist, das für die Diagnose in nicht völlig ausgebildeten Fällen, sowie auch für die Prognose erheblich ins Gewicht fällt (Salomon).

b) Der Stoffwechsel im einzelnen.

1. Der Eiweissumsatz. Wie zuerst F. Müller fand, geht Stickstoff trotz guter Ausnutzung der Nahrung in verhältnismässig grossen Mengen in Verlust. Diese Erscheinung ist auch von zahlreichen andern Autoren (Lustig, Magnus-Levy, Lépine, Matthes u. a.) gefunden worden: Bei genügender Kalorien- und Eiweisszufuhr wurde wiederholt ein N-Defizit konstatiert. Allerdings scheint, ähnlich, wie wir dies auch beim Gesamtstoffwechsel sahen, in Remissionen der Krankheit sich die Eiweisszersetzung etwas günstiger zu gestalten: Wenigstens gelang es Scholz bei einem Falle von ausgesprochenem Morbus Basedowii nicht nur Stickstoffgleichgewicht, sondern sogar nicht unbeträchtliche Stickstoffretentionen zu erzielen. Das gleiche geben italienische Autoren (Baduel und Marchetti) an. Und auch Matthes berichtet, dass er mitunter den pathologischen Eiweisszerfall vermisste. Allerdings gehörte dazu eine Ernährung, die das Eiweiss- und das Kalorienbedürfnis des Gesunden bei weitem überstieg. Charakteristisch ist aber auch für solche Fälle das ausserordentliche Auf- und Abschwanken der Stickstoffausscheidung an den einzelnen Tagen, das mit der Gleichmässigkeit der Einstellung des täglichen Eiweissumsatzes in der Norm deutlich kontrastiert.

Dass an dieser Alteration des Stoffwechsels die Schilddrüsensubstanz beteiligt ist, lässt sich aus der Wirkung, die diese selbst an Gesunden und Kranken besitzt, vermuten. Aber auch an Basedowkranken lässt sich der Nachweis führen, dass zwischen Eiweisszerfall und Schilddrüsensekret bestimmte Beziehungen bestehen. Wurde bei ihnen die Strumektomie gemacht, so ging der vorher erhöhte Gesamteiweissumsatz bis um 25 % des ursprünglichen Wertes zurück. Und die Eingabe der exstirpierten Struma in Pulverform liess die bei einer Patientin nach der Operation beträchtlich abgesunkenen Zahlen für die Eiweissausfuhr sofort wieder in die Höhe schnellen (Matthes).

Selbst wenn sich erweisen sollte, dass auch bei anderweitigen Strumektomierten dieselbe, wenn auch quantitativ nicht so grosse Aenderung im Stickstoffhaushalte nach der Operation eintritt, wäre jedenfalls der stickstoffsteigernde Einfluss der Schilddrüsensubstanz bei Basedowscher Krankheit durch diese Experimente sicher gestellt.

Eine Stütze haben diese Beobachtungen erfahren durch Experimente von Tedeschi. Nach Durchtrennung der Corpora restiformia tritt am Hund ein Symptomenkomplex auf, der dem des Morbus Basedowii beim Menschen ausserordentlich ähnlich ist. Auch die Zunahme der Stickstoffausscheidung ist die gleiche. Nach Herausnahme der Schilddrüse verschwindet nun diese Stoffwechselstörung fast völlig.

Bei der Bestimmung des Eiweissumsatzes darf nicht übersehen werden, dass bei Morbus Basedowii ausser durch Nieren und Darm auch durch die Haut grosse Mengen von Stickstoff abgegeben werden können. In einem Falle von Hirschlaff betrug der tägliche Stickstoffverlust durch den Schweiss mehrere Gramm.

2. In der Verteilung der einzelnen Stickstoffkomponenten scheinen beim Morbus Basedowii wesentliche Abweichungen von der Norm nicht vorzuliegen, soweit die spärlichen Untersuchungen einen Schluss gestatten.

3. Von Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels ist zu sagen, dass spontane Glykosurie sowie ausgesprochener Diabetes mellitus zusammen mit Basedowscher Krankheit vorkommen. Die Glykosurie erzeugende Wirkung der Thyreoidea ist indessen nicht

so stark, wie ursprünglich angenommen wurde und die Häufigkeit sowohl der künstlich erzeugten (alimentären), als auch der spontanen Zuckerausscheidung bei Morbus Basedowii nur eine geringe. Was über die Beziehungen der übermässig tätigen Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel und in letzter Instanz zum Diabetes mellitus berichtet wird, bewegt sich auf dem Gebiete vager Hypothesen und soll deshalb keine weitere Erwähnung finden.

Therapeutische Bemerkungen.

Die Hauptaufgabe der Therapie, soweit sie die Stoffwechselanomalien bei Morbus Basedowii betrifft, besteht darin, dem intensiven Stoffverbrauch und der dadurch bedingten Abmagerung entgegenzutreten. Unsere diätetischen Massnahmen dagegen versagen; ja die Uebererernährung giesst gleichsam nur Oel in das Feuer und facht die schon mit hoher Flamme lodernden Verbrennungsprozesse noch mehr an. Die Erkenntnis, dass es sich bei den Erscheinungen des Morbus Basedowii um die Wirkungen eines von der Schilddrüse gelieferten Sekretes handelt, das, entweder quantitativ vermehrt oder qualitativ verändert, toxische Einwirkungen auf den Organismus entfaltet (Möbius u. a.), hat zu einer antitoxischen Therapie geführt, die im wesentlichen in der Verwendung von Serum oder Milch thyreoidektomierter Tiere, das die antitoxische Substanz enthalten soll, gipfelt (Enriquez und Ballet, Burghardt und Blumenthal, Lanz, Möbius u. a.).

Uns interessiert an dieser Stelle nur die event. Beeinflussung, welche die Stoffwechselveränderungen durch eine derartige „spezifische“ Therapie erfahren. Bis jetzt hat sich nun ein objektives Mass für eine Verringerung der gesteigerten Verbrennungsprozesse auf diesem Wege nicht finden lassen. Weder nimmt der Stickstoffumsatz ab, noch zeigt der Sauerstoffverbrauch im Gaswechselversuch irgend welche Neigung, während und nach der Behandlung mit Serum von thyreoprtven Tieren zur Norm zurückzukehren (Salomon). Andere krankhafte Erscheinungen werden entschieden günstig beeinflusst; aber eine Paralysierung desjenigen Teiles der Giftwirkung oder der vielleicht besonderen Toxine, die den vermehrten Eiweiss- und Stoffzerfall bedingen, wird nicht erreicht.

Selbst wenn es ausnahmsweise gelingt, durch eine überreich-

liche Nahrungszufuhr die bedeutende Abmagerung zu bekämpfen, wie in dem von Hirschlaff berichteten Falle, wird damit eine günstige Einwirkung auf die übrigen Symptome nicht herbeigeführt.

II. Der Stoffwechsel bei Myxödem.

Das Myxödem stellt in seiner Pathogenese gewissermassen das Gegenstück zu dem Morbus Basedowii dar: Dort eine erhöhte Tätigkeit der Schilddrüsensekretion, hier ihre Verminderung bzw. ihr Fehlen. Demgegenüber muss man der Theorie nach auch beim Myxödem eine tiefe Einstellung des Gesamtumsatzes verlangen bzw. eine Erhöhung desselben bei Applikation von Schilddrüsensekret. Das letztere trifft zu: Allerdings erhebt sich der Gaswechsel der durch die Schilddrüsenmedikation geheilten Patienten nicht dauernd, sondern nur temporär auf ein höheres Niveau (Magnus-Levy).

Ob bei spontanem Myxödem bzw. Kretinismus nach Thyreoideaexstirpation der Gaswechsel überhaupt ein niedrigerer ist als bei einem Gesunden von gleicher Körperbeschaffenheit, lässt sich schwer beurteilen, scheint aber nach den Untersuchungen von Magnus-Levy der Fall zu sein. Auch wenn man das grössere Fettpolster Myxödematöser in Betracht zieht, so ist, wenigstens in den schweren Fällen von Myxödem, der Gaswechsel gegenüber der Norm herabgesetzt und diese Herabsetzung, die 50–60 % betragen kann, nicht sowohl bedingt durch quantitative Veränderungen, durch eine geringere Menge funktionierenden Protoplasmas, als vielmehr durch qualitative, durch eine geringere Lebensenergie desselben.

III. Der Stoffwechsel bei Morbus Addisonii.

a) Der Gesamtstoffwechsel.

Ueber denselben ist, wie bei der Seltenheit der Erkrankung erklärlich, nichts sicheres bekannt. Die klinischen Erscheinungen, die Abmagerung, der rapide Kräfteverfall, deuten auf eine ähnliche Steigerung der Oxydationsprozesse hin, wie beim Morbus Basedowii. Nach italienischen Autoren (Marchetti und Stefanelli) soll aber die Intensität der Oxydationsvorgänge sogar herabgesetzt sein und angeblich zur Erhaltung des Körperbestandes eine geringere

Kalorienzufuhr ausreichen, als beim Gesunden. Das ist nicht gerade wahrscheinlich.

Das Sekret der Nebenniere, deren anatomische Zerstörung bzw. funktioneller Ausfall wohl als Ursache der Erkrankung angesehen werden muss, besitzt allerdings die Eigenschaft, am Tierexperiment eine erhebliche Herabsetzung der Temperatur herbeizuführen. Dafür, dass dieselbe durch eine Einschränkung der Wärmeproduktion bzw. eine Verminderung der Oxydationsprozesse zustande kommt, haben die spärlichen vorliegenden Respirationsversuche (Wolownik) indessen bisher einen Anhaltspunkt nicht ergeben.

b) Der Stoffwechsel im einzelnen.

1. Der Eiweissstoffwechsel. Derselbe ist auffälliger Weise nicht oder wenigstens nicht in allen Fällen geschädigt. Nach den Untersuchungen von Kolisch und Pichler war bezüglich der Eiweisszersetzung ein von der Norm abweichendes Verhalten nicht zu konstatieren; auch die Ausnutzung zeigte keine Besonderheiten.

Und auch Senator, Pickardt u. a. beobachteten entweder Stickstoffgleichgewicht oder bei ausreichender Ernährung sogar einen Stickstoffansatz. Es scheint demnach das von den Nebennieren gelieferte innere Sekret im Gegensatz zu anderen Organprodukten eine schädigende Einwirkung auf den Eiweissumsatz nicht zu entfalten. Damit steht in Uebereinstimmung, dass, wie Senator fand, bei Verabreichung von Nebennierensubstanz keine Steigerung der Eiweisszersetzung auftrat, sondern die positive Eiweissbilanz bestehen blieb. Und einen günstigen Einfluss auf den Eiweissstoffwechsel berichten auch Vollbrecht und Kaufmann.

Uebrigens lässt sich auch experimentell durch das Nebennierensekret trotz seiner anderen unzweifelhaften toxischen Wirkungen ein toxischer Eiweisszerfall nicht erzeugen.

2. Von sonstigen Abnormitäten im Stoffwechsel ist über eine Steigerung der Phosphorsäureausscheidung zu berichten (Vollbrecht), die hier nicht einem gesteigerten Eiweissumsatz parallel geht. Möglicherweise beruht sie auf einer erhöhten Einschmelzung von Knochensubstanz. Allerdings fand Senator

die Kalkausscheidung nicht erhöht, auch nicht nach Anwendung von Nebennierensubstanz.

3. Eine Schädigung des Kohlenhydratstoffwechsels im Morbus Addisonii erscheint von vornherein nicht unwahrscheinlich, da im Experiment das Sekret der Nebenniere zu den stark glykosurieerzeugenden Agentien gehört (Blum u. a.). Beim Menschen ist wenig darüber bekannt; doch ging die Zerstörung der Nebenniere durch ein Sarkom in einem Falle (Burghardt) mit einer hochgradigen, 8 % betragenden Zuckerausscheidung einher.

IV. Der Stoffwechsel bei der Akromegalie.

Die Affektion wird bekanntlich zu einer Erkrankung der Hypophysis in eine ursächliche Beziehung gebracht. Es scheint, als ob die Hypophysis die Wirkung der Schilddrüsensubstanz unterstützt, unter Umständen auch ersetzt. Wissen wir doch durch die Untersuchungen von Pineles, Lorand u. a., in welchen physiologischen Wechselbeziehungen die einzelnen Blutgefässdrüsen zu einander stehen.

Die spärlichen Untersuchungen, die über den Gesamthaushalt bei Akromegalie vorliegen, ergeben ein verschiedenes Verhalten desselben (Salomon). Es ist möglich, dass die Steigerung auf eine gleichzeitige Erkrankung der Thyreoidea zurückzuführen ist. Wenigstens vermag Verfütterung von Hypophysissubstanz im Gegensatz zu der von Schilddrüse die Verbrennungsvorgänge nicht zu steigern.

Dagegen ergibt sich im Experiment nach Darreichung von Hypophysis eine sehr starke Steigerung des Eiweisszerfalls und der Phosphorsäureausscheidung (Schiff, Lewandowski). Bei der Akromegalie selbst ist dagegen sogar ein Eiweissansatz beobachtet (Franchini).

III. Die therapeutische Beeinflussung des Stoffwechsels.

Einleitende Bemerkungen.

In den vorigen Kapiteln haben wir bereits wiederholt Gelegenheit genommen, der therapeutischen Indikationen zu gedenken, wie sie sich für einzelne Erkrankungen aus den veränderten Verhältnissen des Stoffwechsels ergeben.

In folgendem wollen wir in Kürze die Grundsätze einer allgemeinen Stoffwechseltherapie entwickeln und untersuchen, auf welchen Wegen eine Beeinflussung des Stoffwechsels möglich, notwendig und nützlich erscheint.

Dabei wird es sich als durchaus unerlässlich erweisen, an den Massnahmen, die in dieser Beziehung angewendet werden, bzw. an der Deutung ihrer Wirkung eine strenge Kritik zu üben. Denn es wird mit dieser Deutung unleugbar viel Missbrauch getrieben. Ausdrücke, wie „Anregung des Stoffwechsels", „Beschleunigung" desselben kehren in allen möglichen Varianten wieder, werden in ganz verschiedenem Sinne gebraucht und auch durch die verschiedensten, einander widersprechenden Befunde angeblich erwiesen.

Im wesentlichen lassen sich die Aufgaben einer Beeinflussung des Stoffwechsels nach zwei grossen Richtungen unterscheiden: Nach der quantitativen und der qualitativen.

Die erstere erstrebt eine Anbildung oder einen Verlust von Körpermaterial. Im grossen und ganzen deckt sich für die Zwecke der Praxis also diese Aufgabe mit dem Begriff der sog. Mastkuren und der Entfettungskuren. Allerdings wird sich bei der Betrachtung derselben eine ganz strenge

Scheidung nach den oben erörterten Gesichtspunkten insofern nicht durchführen lassen, als wir dabei gleichzeitig die Frage werden erörtern müssen, welches Körpermaterial dabei in der Hauptsache zum Ansatz bzw. zum Wegfall kommt.

Ist diese erste Indikation im ganzen leicht zu erfüllen, so stellt die zweite, die Beeinflussung des Stoffwechsels nach seiner Qualität, an den Arzt ungleich schwierigere Anforderungen. In der Hauptsache läuft sie darauf hinaus, die Zerstörung von Stoffen, die im Stoffwechsel nicht bis zu ihren gewöhnlichen Endprodukten verbrannt werden bzw. ihre Elimination aus dem Organismus zu bewirken. Dabei kann es sich um einzelne Stoffe handeln, z. B. die Harnsäure bei der Gicht, den Zucker beim Diabetes. Es kann aber auch eine Gesamtheit von Stoffen in Frage kommen, die wir im einzelnen noch nicht alle kennen, deren Wirkung auf den Organismus aber deutlich zu Tage tritt: Das ist der Fall bei den Zuständen der Azidosis und der Autointoxikation. Hier ist die Aufgabe der Therapie entweder vorzubeugen, eine Giftwirkung auf den Organismus nicht eintreten zu lassen, oder, wenn dieselbe bereits vorhanden ist, sie zu paralysieren, zu „entgiften“.

Die verschiedenen, für die einzelnen Indikationen vorgeschlagenen Mittel und Wege sowie ihre Wirksamkeit wollen wir nunmehr näher betrachten, wobei manches, was an anderer Stelle bereits erwähnt ist, hier noch einmal im Zusammenhange seine Würdigung finden soll.

I. Kapitel.

Die quantitative Beeinflussung des Stoffwechsels.

A. Mastkuren.

Es kann sich aus den verschiedensten Ursachen notwendig erweisen, eine Vermehrung des Körperbestandes anzustreben. Am häufigsten bei allgemeinem schlechten Ernährungszustande nach oder ohne vorausgegangene Krankheiten, hier meist aus prophylaktischen Gründen, um die Widerstandskraft des Organismus zu stärken. Weiterhin wissen wir, dass wir kaum eine wirksamere Waffe gegenüber gewissen chronischen Infektionen haben, als die Hebung des Körpergewichtes. An erster Stelle steht hier die Tuberkulose. Und endlich hat sich empirisch bei einer ganzen Anzahl von Neurosen mit und ohne Beteiligung des Verdauungsapparates kein Verfahren heilsamer erwiesen, als die systematische Hebung des Ernährungszustandes durch die sogenannte Mastkur.

Die Erhöhung des Körpergewichtes betrifft in erster Reihe das Fett; die Vermehrung des Fettbestandes ist eine verhältnismässig leichte Aufgabe. Ganz besonders wichtig aber scheint es, will man die Leistungsfähigkeit des Organismus vergrössern, auch sein arbeitsfähiges Material, das Eiweiss, vornehmlich also die Muskelmasse des Körpers zu vermehren. Praktisch, wie theoretisch sind die Schwierigkeiten dieser Indikation weit grössere.

Wir haben früher gesehen (S. 25 u. f.), dass eine Zurückhaltung von Eiweiss im Organismus infolge diätetischer Massnahmen wohl möglich ist, dass sie sogar grössere Dimensionen annehmen kann, als man lange Zeit geglaubt hat. Aber es ist nicht mit gleicher Sicherheit erwiesen, dass diese Eiweissretention auch zu einem

dauernden Gewinn für den Organismus wird, in den Bestand der Organe übergeht, die Organmasse vermehrt oder wenigstens „verbessert“. Wenigstens nicht für den Gesunden. Andererseits hatten wir im Organismus gelegene Bedingungen kennen gelernt, die eine „Gewebsneubildung“ erleichtern, und zwar besonders dann, wenn es sich um einen Eiweissverlust durch vorangegangene konsumierende Krankheiten, um eine „Rekonvaleszenz“ handelt. Hier erscheint die „Eiweissmast“ neben der „Fettmast“ als ein aussichtsvolles, weil vom Körper selbst unterstütztes Unternehmen. Aber auch in allen andern Fällen sind die Bedingungen der „Mastkur“ so zu wählen, dass nach Möglichkeit nicht ein Fett-, sondern auch ein „Fleischansatz“ erzielt wird.

Welches sind nun diese Bedingungen?

1. Das Hauptmittel ist die geeignete Diät; dieselbe steht derart im Vordergrunde unserer Massnahmen, dass „Mast-“ und „Ueberernährungskuren“ gewöhnlich synonym gebraucht werden.

Die Diät muss zunächst dem Körper einen Ueberschuss an brennfähigem Material zuführen, also sehr kalorienreich sein. Nach einer Berechnung, die v. Noorden anstellt, erzielt man bei einem täglichen Nahrungsüberschuss von ca. 500—800 Kalorien Gewichtszunahmen von 600—1000 g in der Woche. Bei einem täglichen Plus von 800—1200 Kalorien betragen die Gewichtszunahmen in einer Woche etwa 1000—1200 g. Und bei einer Steigerung der täglichen Nahrungsmenge um 1800 Kalorien, also fast das Doppelte, wie in der Norm, können bei günstigem Zustand der Verdauungsorgane etwa 2000 g zum Ansatz kommen.

Neben der Quantität der Nahrungszufuhr ist aber auch ihre Qualität von Bedeutung. Das Eiweiss besitzt an und für sich keinen oder nur einen geringen mästenden Wert. Es wäre aber denkbar, dass die möglichst grosse Berücksichtigung von Eiweiss in der Nahrung auch günstige Bedingungen für einen Eiweissansatz im Organismus schafft. Gewaltexperimente an Gesunden scheinen dies in der Tat zu ergeben, ohne dass aber aus ihnen hervorgeht, ob diese Eiweisszurückhaltung auch einen wirklichen Gewinn für den Organismus abgibt und nicht bald wieder einer erhöhten Abschmelzung Platz macht. Für die Praxis der Mastkuren haben derartige Versuche wohl nur wenig Wert. Denn solche Mengen von Eiweiss, wie sie in den erwähnten Experimen-

ten gegeben wurden, werden auf die Dauer ohne Schaden oder wenigstens ohne Belästigung kaum ertragen.

Andererseits erscheint es vorteilhaft, das gewöhnliche Eiweissquantum etwas zu steigern, etwa um $^1/_4$ bis $^1/_3$. Seitdem wir in den Eiweissnährpräparaten konzentrierte Eiweissstoffe besitzen, welche Magen- und Darmkanal nicht so belasten, wie der Haupteiweissträger, das Fleisch, und kein Sättigungsgefühl hervorrufen, die ferner für die Nieren reizlos sind, und die endlich (s. früher) die Verbrennungsprozesse nicht so steigern, kann zweckmässig ein Teil von diesem Plus durch derartige Präparate gedeckt werden. Dank einer geschäftseifrigen Industrie ist an ihnen kein Mangel.

Die eigentlichen mästenden Stoffe sind die Fette und die Kohlehydrate. Welchen man von beiden den Vorzug gibt, ist keine prinzipielle Frage, wie man lange angenommen hat. Rein theoretisch betrachtet, müssten ja für die Fettmast die Fette isodynamen Mengen von Kohlehydraten vorzuziehen sein. Indessen erwähnten wir schon (s. S. 68), dass das Experiment diese Voraussetzungen nicht ganz bestätigt, und dass manchmal durch Fett-, manchmal durch Kohlehydratkost eine grössere Fettersparnis zu erzielen war. Allerdings handelte es sich in diesen Versuchen (Atwater) um gleichzeitige intensive Muskelarbeit.

Aber auch bei den eigentlichen Mastkuren kann der Effekt sowohl durch Fette, als durch Kohlehydrate erreicht werden. Für eine gewisse Präponderanz der Fette spricht der Umstand, dass sie als bedeutend konzentriertere Nahrung nicht in derartigen Mengen notwendig sind, wie die Kohlehydrate.

Und zweitens die Ergebnisse gewisser Tierversuche von F. Lehmann — gerade den Tierzüchtern verdanken wir über Mittel und Möglichkeit der Mast sehr wertvolle Resultate für die Stoffwechsellehre — wonach Fette und Kohlehydrate zwar in gleicher Weise das Körpergewicht steigern. Aber eine sehr kohlehydratreiche Ernährung begünstigt den Ansatz von Fett im Herzen, während die Darreichung von Fetten eine solche Gefahr nicht mit sich bringt. Gewiss erscheint es misslich, die Ergebnisse derartiger Tierversuche auf die menschliche Pathologie zu übertragen. Indessen legt auch die klinische Erfahrung mancher Autoren (z. B. Ebstein, v. Noorden) gerade auf die vorwiegende Verwendung der Fette Wert.

2. Neben der Vermehrung der Zufuhr ist die Einschränkung des Verbrauches das vornehmste Mittel, um einen Ansatz, einen Gewichtsüberschuss zu erzielen.

In der Tat hat es früher als oberstes Prinzip bei allen Mastkuren gegolten, möglichste Muskelruhe inne zu halten. Die Aussichten für eine „Fettmast“ sind allerdings so am günstigsten. Nicht so für die „Fleischmast“, für den Ansatz von Muskelsubstanz, von Eiweiss. Wir sahen früher (S. 28 und 29), dass gerade bei Muskelarbeit der Körper weit eher befähigt ist, als sonst, Eiweiss aus der Nahrung anzuziehen und zurückzubehalten. Insofern erscheint es geraten, die Uebererernährung mit mässiger, nicht anstrengender aktiver Muskelarbeit zu verbinden — die passive durch Massage ist kein vollwertiger Ersatz dafür. Wenn auf diese Weise auch, wenigstens anfänglich, die Gewichtszunahme eine etwas geringere ist, so garantiert andererseits die Zunahme der Muskulatur eine weit grössere Leistungsfähigkeit, als bei einseitiger Vermehrung des Fettbestandes.

3. Man könnte daran denken, eine Einschränkung des Verbrauches auch auf anderem Wege, als durch Muskelruhe, nämlich durch pharmakodynamische Mittel zu erzielen. Solche findet man zunächst in der Gruppe der Antipyretica. Besonders wird dem Chinin, namentlich in grösseren Dosen, eine die Oxydationen vermindernde Wirkung zugeschrieben. Indessen beziehen sich die mit einwandsfreien Methoden gewonnenen Resultate in dieser Beziehung fast nur auf fiebernde Personen. Am Gesunden ist nach den Untersuchungen von Zuntz, Liepelt u. a. die Einwirkung auf den Gesamtumsatz gering oder fehlt ganz. Eindeutiger sind die Beziehungen des Chinins zum Eiweissstoffwechsel. Derselbe ist sowohl am Gesunden, wie am Fiebernden von der weitaus überwiegenden Anzahl der Autoren vermindert gefunden worden. Und auch die wenigen gegenteiligen Angaben berichten nur von einer ganz kurzdauernden (toxischen?) Steigerung der Stickstoffausfuhr, der bald die Verminderung nachfolgt.

Das Antipyrin und die ihm nahestehenden Substanzen entfalten, wenigstens am Gesunden, so gut wie gar keine einschränkenden Wirkungen auf den Umsatz, weder auf den Gesamtumsatz, noch auf den besonderen des Eiweisses.

Noch mehr als von den Antipyreticis hat man eine stoff-

wechselvermindernde Wirkung von den Narcoticis angenommen, namentlich auf Grund von Tierversuchen, in denen eine niedrigere Einstellung der Oxydationsprozesse deutlich war. Indessen wird am Menschen der Gaswechsel durch solche Morphiumgaben, wie sie zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden, so gut, wie gar nicht beeinflusst.

Ist also im allgemeinen die Wirkung der angeführten Mittel im Sinne einer Verminderung des Umsatzes nur gering, so scheitert ihre praktische Anwendung an der einfachen Tatsache, dass sie Protoplasmagifte sind und ihr eventueller Einfluss auf den Stoffwechsel nur auf diesem Umstande beruht.

B. Entfettungskuren.

a) Die diätetische Beeinflussung des Körpergewichtes: Jede „Entfettungskur“ auf diätetischem Wege stellt gewissermassen ein Rechenexempel dar; die Nahrungszufuhr muss um eine Anzahl von Brennwerteinheiten geringer sein, als der Bedarf, so dass der Körper genötigt ist, von seinem eigenen Materiale einzuschmelzen. Zu erörtern ist dabei nur 1. wie weit die Reduktion der Nahrung getrieben werden darf und 2. auf Kosten welcher Nahrungsbestandteile sie erfolgen soll.

Was den ersten Punkt betrifft, so lehrt die Erfahrung, dass rasche Gewichtsverluste nur zu erzielen sind, wenn die für die Erhaltung des Körperbestandes notwendige Kalorienzufuhr auf etwa die Hälfte reduziert wird. Das ist in der Tat auch das Quantum, mit dem die gebräuchlichen Schemata für Entfettungskuren (Banting, Ebstein, Oertel etc.) rechnen; der Kalorienwert der zugebilligten Nahrung stellt sich hier auf 1100—1400 statt der für den Erwachsenen zu rechnenden ca. 2400. Es bedarf keiner weiteren Auseinandersetzung, dass die brüske Herabsetzung des Nahrungsquantums und eine so rigorose Diät nur für eine verhältnismässig kurze Zeit vom Organismus ohne Schaden ertragen wird. Will man das angestrebte Ziel langsamer und schonender erreichen, soll vor allem die Diät längere Zeit innegehalten werden, so empfiehlt es sich, um nicht mehr als etwa $^1/_3$ in dem Kalorienwert der Nahrung herunterzugehen. Geringere Nahrungsbeschränkung führt, wenigstens wenn nicht zu der Verminderung der Zufuhr auch eine

sehr erhebliche Steigerung des Verbrauches auf den später zu besprechenden Wegen kommt, gewöhnlich zu keiner erheblichen Einbusse an Körpergewicht.

Bei der Berechnung der notwendigen Kalorienzufuhr darf aber der wiederholt erwähnte Punkt nicht ausser Acht gelassen werden, dass ein Fettleibiger an und für sich zur Erhaltung seines Körperbestandes einer geringeren Nahrungsaufnahme bedarf, als ein fettloses Individuum vom gleichem Gewicht, weil sich das Fett als toter Ballast an dem Umsatz der lebendigen Zellsubstanz nicht beteiligt. Man geht wohl nicht fehl, wenn man die Differenz mit etwa 10—15 % in Rechnung stellt.

Gegenüber der Quantität der Nahrung spielt ihre Qualität eine geringere Rolle. Wenigstens existieren für uns die prinzipiellen Unterschiede nicht mehr, die für die früheren Schablonen der Entfettungskuren massgebend waren. Wenn der Ausschluss des einen oder anderen fettbildenden Nahrungsmittels verlangt wird, so sind dabei neben individuellen Besonderheiten rein technische Beweggründe von Bedeutung. Der Vorzug ist denjenigen Nährstoffen einzuräumen, die mit möglichstem Sättigungsgefühl, das ja im wesentlichen dem Volumen der Kost parallel geht, den geringsten Brennwert verbinden.

Von diesem Standpunkte aus ist der alte Streit, der die Literatur über Entfettungskuren lange durchzogen hat, zu betrachten: Fett oder Kohlehydrate? Bei der nötigen quantitativen Beschränkung wird man durch Reduktion jedes dieser beiden Fettbildner Gewichtsverminderung erzielen. Bequemer ist jedenfalls die Beschränkung der Fette und die Darreichung von Kohlehydraten, weil dieselben dem oben erwähnten Postulat mehr entsprechen. Dass rein theoretisch aus isodynamen Mengen Fett mehr Körperfett gebildet wird, als bei den Kohlehydraten (s. früher) kommt dabei weniger in Frage. Dagegen spricht zu Gunsten der Kohlehydrate in der Entfettungsdiät noch ein anderer Faktor mit: Das ist ihre mehrfach erwähnte Ueberlegenheit als Eiweisssparmittel.

Der Eiweissschutz ist ein wesentlicher Punkt bei jeder Entfettungskur durch Diätbeschränkung. Das ideale Postulat ist die Sicherung des arbeitenden Zellprotoplasmas, des Organeiweisses, bei Verlust des unnützen Ballastes, des Fettes; die Gefahr,

namentlich der raschen Entfettungskuren, liegt im wesentlichen in dem Zerfall von Körpereiweiss und seiner Rückwirkung auf die verschiedensten Organsysteme. Mit Sicherheit lässt sich nun der Eiweissverlust niemals ganz vermeiden — das ist auch das Resultat genauer Stoffwechseluntersuchungen gewesen (v. Noorden-Dapper). Aber die Chancen der Erhaltung des Eiweissbestandes sind am günstigsten, wenn die Kost bei Entfettungskuren möglichst eiweissreich gewählt wird, zum mindesten von dem gewöhnlichen Eiweissquantum in der Nahrung (ca. 100—120 g) nicht abgegangen, im Verlauf der Kur eher dasselbe noch etwas erhöht wird. Uebrigens darf die Gefahr geringer Eiweissmengen, die zu Verlust gehen, nicht hoch bewertet werden; erst, wenn der Eiweisszerfall rasch — bei forzierter Entfettungskur — eintritt und verhältnismässig hohe Grade erreicht, ist von ihm eine nachhaltige Schädigung des Gesamtorganismus zu befürchten.

In manchen schablonenmässigen Verordnungen für Entfettungskuren spielt eine grosse Rolle die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr. Insofern es sich um die Entziehung solcher Flüssigkeiten handelt, die, wie die alkoholhaltigen, einen verhältnismässig grossen Zuwachs an Kalorien einführen, ist das Verbot ohne weiteres berechtigt. Dagegen fehlt seine theoretische Begründung für die Entziehung des Wassers, wie sie bei der sog. Oertel-Schweninger Kur geübt wird. Wie die genauen Stoffwechselversuche von Salomon zur Evidenz beweisen, findet bei fettleibigen Personen auch bei brüsker Flüssigkeitsentziehung, die bis zu quälendem Durste führt, durchaus keine Steigerung des Fettumsatzes statt.

Was resultiert, ist, wie früher bereits erwähnt, ein Verlust an Eiweiss, ferner eine „Entwässerung“ des Organismus, indem Blut, Körpersäfte und Gewebe wasserärmer werden, endlich eine Verminderung des Appetites, die allerdings individuell verschieden ist und bei manchen Fettleibigen überhaupt nicht bemerkbar wird, bei andern wieder sehr hohe Grade erreicht. Durch diese Umstände kann die Flüssigkeitsbeschränkung zu einer Reduktion des Körpergewichtes führen, aber nicht direkt durch eine Beeinflussung des Stoffumsatzes, sondern nur indirekt, durch die begleitenden Nebenumstände. Therapeutisch wird man von ihr mit Nutzen Gebrauch machen, einmal zur Entlastung von Herz und

Gefässen, dann aber auch zur Unterstützung der Gewichtsverluste, die gerade im Beginn der Kur durch die verhältnismässig starke Wasserabgabe ziemlich bedeutend sein können. Andererseits liegt in der brüsken Flüssigkeitsbeschränkung bei Entfettungskuren eine nicht zu leugnende Gefahr: Zunächst infolge der Steigerung des Eiweisszerfalles, den sie zur Folge hat, und der, wie wir oben erwähnten, meist schon eine unerwünschte Beigabe der Diätbeschränkung ist. Daneben ist eine zu grosse Wasserverarmung des Organismus gerade bei Fettleibigen zu vermeiden, weil an und für sich das fettreiche Gewebe einen geringeren Wassergehalt besitzt, als in der Norm.

b) Die Muskeltätigkeit. Hatten wir es in den diätetischen Kuren mit einer Verminderung der Zufuhr zu tun, so steigern wir durch vermehrte Muskeltätigkeit den Stoffverbrauch, und zwar in der intensivsten Weise. Schon bei mässiger Tagesarbeit kann der Verbrauch auf das Doppelte steigen; allerdings wirkt für gewöhnlich der erhöhte Appetit als Regulator, um den Mehrverbrauch zu kompensieren und eine Einschmelzung von Körpersubstanz zu verhindern. Beispiele, wie hoch unter Umständen die Nahrungszufuhr sein muss, um bei starker körperlicher Arbeit den Organismus im stofflichen Gleichgewicht zu erhalten, finden wir namentlich in den Untersuchungen amerikanischer Autoren über die Ernährung bei grossen sportlichen Leistungen: Dieselbe repräsentierte bei Atwater und Bryant einen Brennwert von 4085 Kalorien pro Tag, in andern Experimenten (Jaffé) sogar den erstaunlichen Wert von 7885 Kalorien, d. i. fast das 3fache der Norm. Um ebensoviel wird also auch der Stoffzerfall durch die Muskelarbeit erhöht.

Wo es nicht möglich ist, eine derartige aussergewöhnliche Ernährung durchzuführen, oder wo sich mit der vermehrten Inanspruchnahme der Muskeln eine absichtliche Verminderung der Nahrungszufuhr verbindet, kann der Verlust an Körpersubstanz ein bedeutender werden. Therapeutisch kommen aber nicht derartige forzierte anstrengende Muskelleistungen, wie in den erwähnten Versuchen in Betracht: Hier handelt es sich vielmehr um eine vorsichtig und zweckmässig dosierte, ganz allmählich gesteigerte Muskelarbeit, mit der naturgemäss auch nur eine langsame Abschmelzung von Körpersubstanz verbunden ist. Gleichwohl ist neben der diäte-

tischen Behandlung die Muskelarbeit der wirksamste Faktor bei allen auf „Entfettung“ abzielenden Kuren, weil sie einerseits den Körper ärmer an Fett und an Wasser macht, andererseits aber gerade bei systematischer Uebung imstande ist, den Muskelbestand zu vermehren und so sogar zu einem Stoff- (Eiweiss-)Ansatz zu führen.

Freilich sind wir in der Praxis von einer einfachen und annähernd sichern Methodik noch weit entfernt, die erlaubt, die Grösse des Stoffverbrauches bei den verschiedenen Arten von Muskelarbeit abzuschätzen. Die Individualität, der Einfluss der Uebung u. dergl. bedingen für jeden einzelnen Fall wesentliche Unterschiede.

Immerhin gewähren die von Zuntz und seinen Schülern ermittelten Zahlen für den Stoffverbrauch bei Muskelleistungen eine auch für die Therapie sehr wertvolle Unterlage und können namentlich als allgemeine Direktiven dem Praktiker wertvolle Dienste leisten. Vor allem sind sie dazu angetan, den exakten Beweis für die Ueberschätzung mancher Formen aktiver und passiver „Bewegungstherapie“ zu liefern, die sich augenblicklich grosser Anerkennung erfreuen.

Unter allen Arten von Muskelarbeit ist die einfachste und darum am meisten benutzte die „Geh-“ und „Steigbewegung“.

Es entspricht nun (nach Zuntz berechnet für einen Menschen von 70 kg Gewicht):

Eine Stunde Gehbewegung bei 3,6 km Geschwindigkeit dem Verbrauch von 16 g Fett.

Eine Stunde Bewegung bei 6 km Geschwindigkeit dem Verbrauch von 30 g Fett.

3 km Weg bei 10 % Steigung in der Stunde dem Verbrauch von 28 g Fett.

Es ergiebt sich daraus, dass die langsame Bewegung auf ebener Erde nur in sehr geringem Masse den Stoffverbrauch steigert. Die Steigerung ist abhängig von der Geschwindigkeit, und ärztliche Verordnungen sollten vor allem diesem Punkte Rechnung tragen, also nicht nur Gehbewegungen für eine bestimmte Zeit, sondern vor allem auch mit einer bestimmten Geschwindigkeit vorschreiben.

Wer glaubt, die in Meterkilogramm geleistete Arbeit am Er-

gostaten besser dosieren zu können und sie darum lieber verordnet, für den sei bemerkt, dass 1800 Drehungen am Ergostaten in einer Stunde einem Verbrauch von 41 g Fett entsprechen.

Als Beispiel sportlicher Leistungen, die auch zu therapeutischen Zwecken viel verwendet werden, sei das Radfahren gewählt.

Es benötigt die Muskelarbeit in der Stunde:

Bei 9 km Radfahren einen Fettverbrauch von 19 g.
„ 15 „ „ „ „ „ 33 g.
„ 22 „ „ „ „ „ 60 g.

Ueber andere Muskelübungen, namentlich über die als Surrogate vielfach verwendeten Formen der Heilgymnastik besitzen wir keine so exakten Untersuchungen. Doch ist anzunehmen, dass ihr direkter Einfluss auf die Oxydationsprozesse ein verhältnismässig nur geringer ist. Sicher erwiesen ist dies von der Massage. Wie Stüve und Leber gezeigt haben, ist die kräftig ausgeübte Massage breiter Muskelgruppen überhaupt nicht imstande, die Verbrennungen zu steigern: Der Einfluss ist nicht grösser, als wenn jemand einige Mal die Hand öffnet und schliesst.

c) Die Beeinflussung des Körpergewichtes durch Bäder.

Kalte Bäder haben, wie wir früher gesehen haben, wohl eine Einwirkung auf den Stoffverbrauch, aber über Grösse und Ursache dieses Einflusses gehen die Ansichten auseinander. Nach Speck, A. Löwy, Johannesson ist die Steigerung des Gesamtumsatzes durch kurz dauernde hydriatische Prozeduren nicht gross, sie kann sogar fehlen und ist abhängig von dem Grade der durch den Kältereiz ausgelösten Muskelkontraktionen. Und auch Winternitz und Pospischil kommen zu dem Ergebnisse, dass die willkürlichen und unwillkürlichen Muskelaktionen in und nach kalten Bädern den Hauptanteil an den gefundenen Mehrzersetzungen haben. Ob es sich nun um eine direkte oder indirekte Wirkung der kalten Bäder handelt, im allgemeinen wird man von solchen hydriatischen Prozeduren, wie sie zu therapeutischen Zwecken angewendet werden und wie sie in der Zeitdauer naturgemäss beschränkt sind, keine erhebliche Steigerung des Gesamtumsatzes, die z. B. noch Liebermeister annahm, erwarten dürfen.

Einen bei weitem grösseren gewichtsvermindernden Einfluss hat man von jeher den warmen bzw. heissen Bädern zugeschrieben.

Lehrt dies schon die einfache Wägung vor und nach einem derartigen Bade, so wird doch zu untersuchen sein, ob es sich nur um eine vermehrte Wasserabgabe, also einen Wasserverlust, oder um eine effektive Mehrzersetzung von Körpermaterial handelt. Dieser Beweis ist, wie ebenfalls früher bereits erwähnt wurde, für heisse Bäder von Winternitz in der Tat erbracht worden. Wo durch die Badeprozeduren die Körpertemperatur wenig oder gar nicht gesteigert wird, ist auch der Sauerstoffverbrauch bzw. die Kohlensäureausscheidung so gut wie unverändert (Speck). Bei heissen, die Eigenwärme des Menschen erhöhenden Bädern ist dagegen (s. S. 124) die Vermehrung des Gesamtumsatzes über Erwarten gross: Sie übersteigt z. B. diejenige, die bei Erhöhung der Körpertemperatur in hochfebrilen Prozessen gefunden wird, noch ganz bedeutend und zeigt auch noch eine erhebliche Nachwirkung; nicht nur während, sondern auch eine Zeit lang nach heissen Bädern findet ein vermehrter Energieverbrauch statt. Dasselbe lässt sich für Hyperthermien in heisser Luft nachweisen (Linser und Schmidt); auch hier stieg der Sauerstoffverbrauch an.

Es ist für praktische Zwecke nicht uninteressant, die einzelnen Arten von heissen Bädern in ihrer Wirkung auf den Gesamtumsatz mit einander zu vergleichen. Sandbäder führen ebenfalls zu einer bedeutenden Steigerung der Oxydationen (19 bis 41 % nach Winternitz); also zu einer höheren, als beispielsweise der fieberhafte Prozess. Dabei erreicht die Körpertemperatur selbst nicht so hohe Werte, wie im Heisswasserbade. Der Verlust an Körpergewicht ist gross: Nach Sturm 1—3 kg, nach Grawiz 1—1½ kg nach einem Sandbad.

Soolbäder erweisen sich hinsichtlich der Steigerung der Verbrennungen beim Gesunden so gut wie indifferent. Dagegen gehören nach den neuen Untersuchungen von Heubner bei skrophulösen Kindern Soolbäder zu den eingreifendsten Prozeduren; das Körpergewicht sinkt trotz ausreichendster Ernährung; die Stickstoffausfuhr steigt.

Heissluftbäder und Lichtbäder wirken nach Salomon nicht im entferntesten so auf den Stoffverbrauch, wie die heissen Bäder; ausserdem fehlt ihnen im Gegensatz zu diesen auch eine nennenswerte Nachwirkung. Die Steigerung der Verbrennungen, die sie hervorrufen, genügt keineswegs, um eine irgendwie bedeu-

tende Menge von Fett zum Einschmelzen zu bringen. Nach einer Berechnung, die Salomon anstellt, würde ein Lichtbad von über 2 Stunden Dauer nur eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs zu Wege bringen, die der Verbrennung von etwa 3 g Fett entspricht. Der Gewichtsverlust im elektrischen Lichtbad, der bis zu $1^1/_2$ kg beträgt, ist also nur auf gesteigerte Wasserabgabe zu beziehen.

Im allgemeinen ist der Einfluss aller dieser hydriatischen Prozeduren im weitesten Sinne des Wortes auf den Gesamtumsatz nicht sehr hoch zu veranschlagen; ohne gleichzeitige und weitgehende diätetische Beschränkung ist von ihnen jedenfalls niemals ein Erfolg im Sinne einer gesteigerten Fetteinschmelzung zu erwarten. Die absoluten Zahlen, die für die O-Zehrung ermittelt sind, könnten zwar, z. B. bei den heissen Bädern, für den ersten Augenblick imponieren. Aber auch aus ihnen folgt noch nichts für eine intensive, praktisch allein verwertbare Wirkung auf den Stoffwechsel. Denn die Steigerung ist ja nur eine kurze Zeit andauernde, auf einen geringen Bruchteil des Tages beschränkte. Die Bewegungen einer kleinen Muskelgruppe, eines Fingers oder dgl., können unter Umständen eine ebenso ausgiebige Steigerung des Umsatzes bewirken, ohne dass ihnen deshalb irgend jemand eine therapeutische Bedeutung zuschreiben wird. Gegenüber gewissen Modeströmungen in der Therapie ist es gut, solche Tatsachen scharf zu betonen, um nicht Experimente, wie die erwähnten, im Sinne einer direkten energischen Einwirkung auf den Stoffwechsel zu verwerten — die anderen zweifellos günstigen Wirkungen auf Nervensystem etc. bleiben hier ausser Betracht —, die, wie gesagt, in quantitativer Richtung bis jetzt durchaus nicht konstatiert ist.

Für die weitere Würdigung des Einflusses der Bäder auf den Stoffwechsel wird die Frage von Bedeutung sein. Welches ist das Material, das bei den gefundenen Steigerungen den erhöhten Umsatz bestreitet? Ist es das stickstofffreie oder auch das Eiweiss?

Kalte Bäder scheinen das Körpereiweiss nur dann wirklich zu gefährden, wenn es sich um sehr forzierte, oft wiederholte Prozeduren handelt, die die Körpertemperatur stark herabdrücken (Formanek). Die gewöhnlichen in der Therapie angewendeten hydriatischen Massnahmen führen nur zu einer geringeren Steigerung des N-Umsatzes während der Badeperiode (Strasser, Vinay und

Vietti). Aber es ist durch nichts bewiesen, dass diese Steigerung eine „aktive" ist (Strasser), veranlasst durch eine bessere Assimilation von Eiweiss, eine „gesteigerte Tätigkeit" des Organismus. Das sind willkürliche Annahmen zu Gunsten vorgefasster Meinungen, zu denen aus den Versuchen selbst gar keine Veranlassung vorliegt.

Zahlreichere Beantwortung hat die Frage für die heissen Bäder gefunden bzw. überhaupt den Aufenthalt in einem höher temperierten Medium, der auch zu einer Steigerung der Eigenwärme führt. Die Resultate der Autoren schwanken; man darf bei ihrer Deutung nicht übersehen, dass einmal die Dauer der Erwärmung, dann auch ihre Art sehr wesentliche Unterschiede machen kann. In Betracht kommt weiterhin, dass im warmen Medium eine zeitweise Zurückhaltung von Zerfallsprodukten des Stoffwechsels stattfindet, die erst allmählich wieder ihren Weg nach aussen finden und darum in kurzdauernden Versuchen sich dem Nachweis entziehen. Endlich spielt in diesen Versuchen, worauf wir noch ausführlicher zu sprechen kommen, der Stickstoffverlust durch die Haut, der sonst unbedeutend ist und vernachlässigt werden kann, eine wesentliche Rolle.

Inwieweit die Hyperthermie als solche für einen Zerfall von Eiweiss von Bedeutung ist, ist S. 153 bereits erörtert. Uns interessiert hier aber nicht sowohl der alleinige Einfluss der gesteigerten Eigenwärme, als der in praxi angewendeten heissen bzw. Schwitzbäder mit und ohne Hyperthermie. Formanek kam zu dem Resultate, dass protrahierte heisse Luft- und Dampfbäder eine Steigerung der Stickstoffausfuhr herbeiführen, während er sie bei einem einmaligen heissen Bade vermisste. Das gleiche berichtet Topp. Andererseits konstatierte Bornstein in Harn und Kot sogar eine Verminderung von ausgeschiedenem Stickstoff, und auch Wick spricht sich für eine Verringerung des Eiweisszerfalles unter dem Einfluss heisser Bäder aus.

Der Widerspruch löst sich, wenn man die Stickstoffausscheidung durch die Haut mit in Betracht zieht (Bornstein). Die N-Abgabe durch den Schweiss ist bei heissen Bädern durchaus nicht gering, im Dampfbade betrug der N-Gehalt des Schweisses nach Argutinsky und Harnack etwa 0,1 %. Während eines heissen Bades ergab die Stickstoffbestimmung im Badewasser, dass mindestens $^1/_2$ g N durch den Schweiss entleert wurden (H. Winter-

nitz). Erwägt man, dass mit einem einzigen heissen bzw. Dampfbade ein Gewichtsverlust von $^1/_2$—1 kg erzielt wird, der, wie wir sahen, hauptsächlich auf Rechnung der Wasserabgabe durch die Haut zu setzen ist, ganz abgesehen von den Mengen, die noch durch Nachschwitzen entleert werden, so ist einleuchtend, dass dieser Faktor für den Grad der Eiweisszersetzung von entschiedener Bedeutung ist. Die verschiedene Neigung einzelner Individuen zur Schweissbildung scheint für die grössere oder geringere Eiweisszersetzung in und nach heissen Bädern bestimmend zu sein; im grossen und ganzen ist bei thermisch differenten Bädern eine Steigerung der Eiweisszersetzung vorhanden.

Thermisch indifferente Bäder (von 35°) und Soolbäder von dem gleichen Temperaturgrad beeinflussen die Eiweisszersetzung nicht (Topp, Köstlin). Im elektrischen Lichtbade liegen die Verhältnisse ähnlich, wie im Dampfbade; eine eventuell verminderte N-Ausscheidung durch den Harn wird durch die profuse Schweisssekretion reichlich überkompensiert.

d) Brunnenkuren. Brunnenwässer, namentlich die glaubersalz- und kochsalzhaltigen, erfreuen sich von altersher eines begründeten Rufes bei Behandlung der Fettleibigkeit. Wie stellt sich nun, unabhängig von den dabei gleichzeitig verordneten diätetischen Massnahmen, ihr Einfluss auf den Stoffwechsel?

Ueber den Gesamtstoffwechsel liegen nur Versuche von A. Löwy vor, der die Einwirkung von Glaubersalzlösungen studierte. Mitunter wurde — gleichgiltig ob ein abführender Effekt eintrat oder nicht — eine Steigerung von Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung beobachtet. Indessen war eine Regelmässigkeit nicht vorhanden; bei einer Reihe von Individuen fehlte sogar jeglicher Einfluss.

Von einer nachgewiesenen „Steigerung des Gesamtumsatzes" durch Brunnenkuren, wie sie von manchen Seiten behauptet wird, kann man also bis jetzt nicht reden.

Von praktischer Bedeutung erscheint ferner die Wirkung der zu Entfettungskuren als Unterstützungsmittel verwendeten Brunnenwässer auf den Eiweissumsatz. Es zeigt sich nun, dass selbst bei einer sehr kalorienarmen Diät die Eiweissbilanz auch durch Brunnenwässer nicht negativ zu werden braucht. Sowohl für den Kissinger Rakocy, als für andere Mineralquellen (Homburger

Elisabetquelle, Apenta u. dgl.) ist nachgewiesen (Dapper, Leber, Jacoby u. a.), dass sie einen Mehrzerfall von Eiweiss, auch wenn dasselbe an und für sich schon gefährdet ist, nicht bewirken.

e) Klimatische Kuren. Aufenthalt im Hochgebirge und an der See steigert, wie wir früher gesehen haben (cfr. S. 126), die Verbrennungsprozesse und zwar findet diese Steigerung hauptsächlich auf Kosten des Fettes statt, während Eiweiss dabei sogar vom Körper angesetzt werden kann. Indessen sind diese Steigerungen, so interessant sie auch vom theoretischen Standpunkt sein mögen, doch zu unbedeutend und auch individuell zu verschieden, um praktisch für Entfettungskuren eine erhebliche Rolle zu spielen. Neuere Versuche von Durig und Zuntz ergeben, dass bei längerem Aufenthalt in einer Höhe von 2900 m — nur Versuche bei langem Aufenthalt sind ja beweisend, indem bei ihnen der Einfluss eines jähen Klimawechsels ausgeschaltet wird — die Oxydationssteigerung in der Ruhe eine geringe war, während sie allerdings bei 4500 m erheblichere Grade (15 %) erreichte. Immerhin kann das Höhen- und vielleicht auch das Seeklima sich durch die geschilderten Eigenschaften als wertvolles Unterstützungsmittel bei diätetischen Entfettungskuren erweisen.

f) Organtherapie. Wir haben in gewissen Organextrakten Mittel kennen gelernt (s. S. 127), unter deren Anwendung die Verbrennungsprozesse mächtig gesteigert werden, und zwar auf direktem Wege, nicht nur indirekt, durch Zunahme der willkürlichen und unwillkürlichen Muskelbewegungen. Unter ihnen steht an Intensität der Wirkung das Extrakt der Schilddrüse obenan, während andere, wie z. B. das Sperminum (Pöhl), die aus Ovarien bereiteten Präparate weit weniger, letztere anscheinend nur in bestimmten Fällen (bei Mangel einer inneren Sekretion der Ovarien, wie im Klimakterium, nach Kastration) den Stoffwechsel in die Höhe zu treiben vermögen, allerdings hier mit grossen individuellen Verschiedenheiten.

Die Oxydationssteigerung durch die Schilddrüse ist eine so gewaltige, dass die Einführung der Schilddrüsenpräparate in die Therapie zum Zwecke der Gewichtsverminderung durch Yorke-Davies und Leichtenstern in der Tat dasjenige rationelle Mittel in die Hand zu geben schien, welches durch seine direkte Wirkung

auf den Stoffwechsel, speziell auf die Stoffverbrennung alle andern unbequemen Methoden entbehrlich machen sollte.

Praktisch hat sich diese Therapie nicht in dem erwarteten Masse bewährt. Einmal zeigte sich sehr bald, dass die Wirkung der Schilddrüse inkonstant war, dass aus uns nicht bekannten Gründen manchmal eine Gewichtsverminderung ausblieb, ebenso wie auch eine Steigerung der Oxydationen bei einzelnen vermisst wurde.

Dann aber ergaben eingehendere Stoffwechseluntersuchungen übereinstimmend, dass das einschmelzende Körpermaterial durchaus nicht nur das Fett war. Einmal handelte es sich auch um eine vermehrte Wasserabgabe, dann aber war — und zwar in auffallend hohem Grade — auch das Eiweiss in Mitleidenschaft gezogen, ohne dass sich ein Eiweissverlust stets durch Zulage von Eiweisssparmitteln oder eine eiweissreiche Diät vermeiden liess. Zum Teil hängen die unangenehmen Nebenwirkungen, die man vielfach nach Schilddrüsenkuren beobachtet hat, mit diesen Eiweissverlusten zusammen. Es lässt sich heut über die Anwendung der Schilddrüsentherapie als Entfettungsmittel soviel sagen, dass in den ersten Tagen einer Entfettungskur die Zugabe von Schilddrüsenpräparaten ein wertvolles Unterstützungsmittel sein kann, welches namentlich durch die Steigerung der Wasserabgabe die Gewichtsverluste sehr steigert. Bedingung aber ist, dass die Anwendung nur vorsichtig, unter möglichstem Schutz des Eiweisses durch geeignete, eiweissreiche Diät, und dass sie nur kurze Zeit erfolgt.

g) Wir kennen auch, allerdings nur spärliche, Arzneimittel, die stoffwechselsteigernd wirken. Unter ihnen haben lange Zeit sich eines gewissen Rufes die Jodsalze erfreut. Der Gehalt an Jod, den die die Oxydationen so intensiv beeinflussende Schilddrüse besitzt, ferner die Abmagerung, die Individuen bei längerem Jodkaligebrauch zeigen, lassen eine derartige Annahme von vornherein plausibel erscheinen. Indessen zeigen exakte Gaswechselversuche (Magnus-Levy, Bloch u. a.), dass die Wirkung des Jods in seinen anorganischen Verbindungen doch mit der der Schilddrüse nicht im entferntesten zu vergleichen ist, in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche sich sogar weder ein Einfluss auf den Gesamtstoffwechsel, noch auf den Eiweissumsatz geltend macht.

Intensiver ist der Einfluss der Borverbindungen; in grossen Dosen — allerdings nur in diesen — vermögen sie die Fettverbrennung zu steigern.

Schliesslich sei noch die eigenartige Wirkung erwähnt, die nach Zuntz und Hagemann im Tierexperiment die Fütterung mit Mais ausübt; wahrscheinlich durch ein darin enthaltenes Toxin können auf diesem Wege die Oxydationsprozesse um ca. 25 % gesteigert werden.

In praxi wird man, um eine erhöhte Fettverbrennung bzw. eine Gewichtsabnahme zu erzielen, wohl niemals nötig haben, zu den erwähnten Mitteln zu greifen.

II. Kapitel.

Die qualitative Beeinflussung des Stoffwechsels.

Die Beeinflussung des Stoffwechsels in qualitativer Hinsicht kann nach zwei Richtungen versucht werden: Einmal Stoffe anzubilden, die dem Organismus nützlich sind, und andererseits solche zu zerstören bzw. zu eliminieren, die sich für ihn schädlich erweisen.

Ueber die erste Aufgabe können wir mit wenig Worten hinweggehen; es kommt dabei nur der Ansatz von Eiweiss in Betracht. Wir haben wiederholt der Schwierigkeit desselben gedacht und müssen der Ansicht mancher Autoren gegenüber noch einmal hervorheben, dass eine Zurückhaltung von Eiweiss wohl unter den verschiedensten Umständen möglich ist. Aber es ist für die als therapeutisches Ziel gedachte „Eiweissmast" bisher unbewiesen, dass sie auch eine dauernde ist. Aufklärung über diesen Punkt ist nur aus Experimenten zu erlangen, die den Stoffverbrauch eines Individuums vor und nach einer Eiweissmast messen, und nachweisen, dass derselbe in letzterem Falle auch zugenommen hat, dass also wirklich das arbeitende Zellmaterial am Körper vermehrt und seine Energie qualitativ verbessert worden ist.

Viel mannigfaltiger sind die Aufgaben der Stoffwechseltherapie, die sich mit der Zerstörung bzw. der weiteren Oxydation von Stoffen beschäftigen. Wir sehen hierbei von solchen ab, die sich nur infolge einer Störung der Elimination im Körper anhäufen, wie das z. B. bei Nierenkrankheiten mit dem Wasser und den Salzen der Fall ist. Vielmehr handelt es sich dabei zunächst um einzelne Substanzen, die im normalen Stoffwechsel weiter verbrannt

werden, im abnormen aber auf einer niedrigeren Oxydationsstufe stehen bleiben. Das ist der Fall mit dem Zucker beim Diabetes, der Harnsäure bei der Gicht, gewissen Produkten des intermediären Eiweissstoffwechsels bei der Zystinurie und der Alkaptonurie. Die Indikation, die weitere Oxydation dieser Stoffe zu befördern, gründet sich darauf, dass sie — wenigstens gilt dies vom Zucker und der Harnsäure — bei übermässiger Anhäufung in Blut und Geweben als schädlich zu betrachten sind, und wie früher erörtert, eine Reihe von Störungen hervorrufen.

Leider sind in dieser Beziehung unsere bisherigen therapeutischen Bemühungen wenig erfolgreich. Wir können wohl die Bildung derartiger Substanzen einschränken; die dazu erforderlichen diätetischen Massnahmen haben wir an den geeigneten Stellen besprochen. Ihren Verbrauch zu befördern, besitzen wir keine anderen Mittel, als diejenigen, welche den Gesamtstoffwechsel überhaupt steigern, die Verbrennungen erhöhen. Mittel, die spezifisch nur auf die Oxydation einer der genannten Substanzen wirken, kennen wir bis jetzt so gut wie gar nicht.

In gewissem Sinne spezifisch wäre allerdings, wenn sich (siehe S. 241) die neuen Untersuchungen von Kionka bestätigen, die Wirkung gewisser, seit langem empirisch angewendeter Gichtmittel (Colchicin u. a.).

Sie sollen nach diesen Untersuchungen eine Steigerung der Tätigkeit der Leberzellen zur Folge haben. Nun kommt die am meisten auffallende Störung des Stoffwechsels bei der Gicht, die des Harnsäurestoffwechsels, wahrscheinlich in der Leber zustande, indem durch eine funktionelle Schädigung derselben der normale Abbau der Harnsäure zu Glykokoll gehemmt wird, Glykokoll sich nunmehr in Blut und Geweben anhäuft und in einem weiteren Circulus vitiosus als harnsäureausfällendes Agens wirkt, dadurch die Harnsäureablagerungen zustande bringt oder wenigstens unterstützt. Es müsste nach dieser Theorie allerdings neben der Insuffizienz des Harnsäureabbaues auch eine Störung der Fähigkeit, Glykokoll zu zerstören, die der normale Organismus besitzt, bei der Gicht eine Rolle spielen. Besteht aber die geschilderte Auffassung von der Entstehung der Gicht zu Recht, und steigern Mittel, wie das Colchicin, die Salizylsäure, wirklich die Tätigkeit der Leberzelle — vorläufig wird dieser Einfluss nur aus einem Beispiel, nämlich der

Steigerung der Gallensekretion erschlossen —, dann hätten wir allerdings hier ein Beispiel von einer spezifischen Wirkung, die der gehinderten Verbrennung eines einzelnen Stoffes, der Harnsäure, entgegenzuarbeiten vermag.

Eine eigenartige Wirkung auf die Harnsäure wird neuerdings auch (Heile, Bloch) von den Röntgenstrahlen angegeben. Unter ihrem Einflusse findet eine bedeutende Zunahme der Harnsäureausscheidung und auch der übrigen Purinbasen statt. Allerdings ist diese Steigerung nicht auf die Purinkörper beschränkt; wie Bärmann und Linser fanden, ist der Effekt länger dauernder Röntgenbestrahlungen stets eine Vermehrung des Eiweissumsatzes überhaupt. Wahrscheinlich handelt es sich also um eine allgemeine Steigerung des Zellzerfalles im Organismus, um eine Erhöhung der normalen autolytischen Vorgänge, deren bis jetzt greifbarste Veränderung die Vermehrung der aus dem Nukleinzerfall hervorgehenden Gebilde ist. Ob auf diesem Wege eine Modifikation der bei jedem Eiweissabbau entstehenden intermediären Spaltprodukte zu erzielen sein wird, ist bis jetzt nicht mit Sicherheit zu entscheiden, um so weniger, als wir ja auch schon in der Norm noch nicht alle Stufen dieses Abbaues bzw. partiellen Aufbaues kennen. Unmöglich ist es jedenfalls nicht, dass durch die Röntgenstrahlen ebenso wie durch das Radium — auch vom Radium wissen wir, dass es z. B. im Karzinomgewebe in ganz eigentümlicher Weise die autolytischen Vorgänge in der Karzinomzelle beeinflusst (Neuberg) — eine qualitative Aenderung in der Spaltung des Eiweissmoleküls hervorgebracht wird; indessen befinden wir uns hierbei noch viel zu sehr im Anfangsstadium unserer Erkenntnis, als dass diese Dinge bereits zu therapeutischen Vorschlägen führen sollten.

Ist so die weitere Oxydation einzelner, im Stoffwechsel auf einer niederen Verbrennungsstufe stehen gebliebener Produkte bis jetzt noch eine so gut wie unlösbare Aufgabe, so erwachsen weitere Indikationen für die allgemeine Stoffwechseltherapie aus den eingreifenden Wirkungen, die die Retention einer Summe von Stoffwechselprodukten auf den Organismus ausübt. Kennen wir auch diese Substanzen noch nicht näher, ist ihre Isolierung auch nur zum kleineren Teile bis jetzt geglückt, so sind uns doch die Störungen um so bekannter, die ihr Zurückbleiben im Körper

verursacht, Störungen, die man im weitesten Sinne des Wortes unter dem Begriffe der Autointoxikation zusammenfasst.

Wir haben früher gesehen (S. 288), dass dieser Begriff seinen Ausgang genommen hat von der Tatsache, dass im Verdauungsapparat unter Umständen schädliche Stoffe gebildet werden, die einen unter dem Bilde einer Vergiftung verlaufenden Symptomenkomplex auslösen (Senator).

Es liegt nun auch für die Therapie am nächsten, die Wegschaffung oder die Unschädlichkeit solcher im Darmkanal gebildeten Gifte durch eine lokale Therapie zu versuchen, durch die sogenannte „Darmdesinfektion“. Praktisch hat dieselbe indessen grosse Schwierigkeiten.

Bis zu einem gewissen Grade ist allerdings eine Beeinflussung der im Darmkanal ablaufenden Fäulnisprozesse durch die Nahrung möglich. Sowohl die Bakterienflora des Darmes ist bei verschiedener Ernährung verschieden — bei Karnivoren ist der Keimgehalt viel höher als bei Herbivoren —, als auch findet eine Beschränkung in der Bildung von Fäulnisprodukten bei eiweissarmer Kost statt. Noch wesentlicher aber, als der geringe Gehalt der Nahrung an Eiweiss, ist die gleichzeitige reichliche Zufuhr von Kohlehydraten. Die Tatsache, dass Kohlehydrate der Putreszenz im Darmkanal entgegenwirken, ist von zahlreichen Autoren mit Sicherheit erwiesen; strittig ist nur ihre Deutung. Wahrscheinlich sind es die bei der Zersetzung der Kohlehydrate entstehenden Säuren, welche einen antiputriden Einfluss entfalten. Dafür spricht auch der Umstand, dass nach Blumenthal bei der Milch eine sorgfältige Neutralisation der sich bildenden Säuren die fäulniswidrige Wirkung aufhebt. Daneben kommt wahrscheinlich noch der spezifische Einfluss gewisser Gärungserreger, die bei der Zersetzung des Zuckers eine Rolle spielen, gegenüber den Fäulniskeimen in Betracht.

Viel unsicherer ist eine Darmdesinfektion durch antifermentative Mittel, so reichliche Anwendung dieselben auch auf den günstigen Einfluss von Reagenzglasversuchen hin gefunden haben. Allerdings liegen manche positive Resultate vor, wonach bei einigen (Tannin, Aktol, Ichthalbin u. a.) eine Abnahme des Keimgehaltes der Fäzes, sowie der Fäulnisprodukte im Harn er-

zielt wurde. Ein praktischer Erfolg ist am ehesten noch dort zu erwarten, wo durch lokale Behandlung, durch Spülungen der erreichbaren unteren Darmabschnitte mit Desinfizientien ein längerer Kontakt der Darmschleimhaut mit diesen Mitteln, sowie eine ausgiebige Entleerung stagnierender Massen zu erzielen ist.

Ist der Entstehungsort derartiger Stoffwechselprodukte nun nicht der Magendarmkanal — andere Organsysteme, in denen es ebenfalls zur lokalen Bildung und Zurückhaltung giftiger Substanzen kommt, übergehen wir hier als praktisch weniger wichtig —, sondern handelt es sich um abnorme Stoffwechselvorgänge in den Geweben, also um keinen örtlichen, sondern einen im Gesamtorganismus sich abspielenden Vorgang, so ist die Aufgabe der Therapie naturgemäss viel schwieriger, weil ihr der direkte Angriffspunkt fehlt.

In gewissem Sinne erleichtert wird sie insofern, als wir einen allgemeinen Ausdruck derartiger „histiogener“ Autointoxikationen kennen, in welchem alle einander gleichen, die durch die Entstehung abnormer saurer Stoffwechselprodukte verursachte „Azidosis“, welche mit einer Abnahme der Alkaleszenz von Blut und Gewebssäften einhergeht. Symptomatisch wäre also zu versuchen, die bereits gebildeten sauren Produkte durch Neutralisation unschädlich zu machen, kausal ihre Bildung zu verhindern.

Nur der erste Teil dieser Aufgabe ist erfüllbar und auch nur innerhalb gewisser Grenzen. Die Ueberschwemmung des Körpers mit Alkalien führt mitunter zum Ziel; aber durchaus nicht immer. Wir haben bereits bei Betrachtung des Coma diabeticum — des klassischen Beispiels einer Säureintoxikation — gesehen und verweisen darauf (s. S. 211), was für grosse Quantitäten von Alkali beigebracht werden müssten, um die exzessiven Säuremengen, die gebildet werden, zu neutralisieren, Mengen, die der Körper nur in den seltensten Fällen bewältigen kann. Machtvoller erweist sich allerdings die Alkalitherapie da, wo die Säurebildung noch nicht auf der Höhe, sondern erst im Beginn ist. Aber auch hier ist der Erfolg immer nur ein temporärer, kein dauernder.

So leicht es gelingt, die Alkaleszenz des Harns zu beeinflussen, so schwer ist dies mit der Alkaleszenz von Blut und Gewebssäften. Und auch die unstreitige Wirkung, die gewisse Organextrakte, wie das Sperminum (Pöhl) in dieser Beziehung ent-

falten, hat eine einwandsfreie therapeutische Verwendung in dem Sinne, dass auf diesem Wege eine dauernde Beeinflussung der Bildung saurer Stoffwechselprodukte oder ihre Verhütung möglich wäre, bisher nicht gefunden.

Durch Forschungen namentlich des letzten Dezenniums schien es, als ob ein anderer Weg gewiesen würde. War die Wirkung mancher Organe, wie besonders der Leber, eingeführte Gifte zu paralysieren, schon lange bekannt, so ist neuerdings speziell den Drüsen mit innerer Sekretion die Rolle zugeschrieben worden, Gifte, die im Stoffwechsel entstehen, zu binden, bzw. unschädlich zu machen. Ob es nun ein inneres Sekret ist, welches die antitoxischen Eigenschaften entfaltet, ob es, wie Blum das besonders für die Schilddrüse zu erweisen gesucht hat, die Schilddrüsensubstanz selbst ist, welche die im Stoffwechsel bereiteten Toxine abfängt und „transformiert“, würde für den therapeutischen Effekt weniger in Betracht kommen.

Die hochgespannten Erwartungen, die an diese Entdeckungen geknüpft wurden, haben sich allerdings nur zum Teil erfüllt.

Um eine wirklich „antitoxische“ Therapie, die durch Zufuhr von den entsprechenden Organen oder ihren Sekreten die dem Organismus verloren gegangene Funktion einer „Giftzerstörung“ ersetzt, scheint es sich nur in den früher besprochenen Zuständen erhöhter oder mangelhafter Tätigkeit der Schilddrüse zu handeln.

Alle anderen Arten der Organtherapie können an praktischem Erfolge sich bis jetzt nicht im entferntesten mit der Schilddrüsentherapie messen. Aber die wissenschaftliche Begründung einer Ersatztherapie in dem Sinne, dass objektive Veränderungen des Stoffwechsels nach Verlust gewisser Drüsen durch die Darreichung ihrer Sekrete in entgegengesetztem Sinne beeinflusst werden und zwar direkt spezifisch, ist wenigstens für das Fehlen der Schilddrüsen (Magnus-Levy) wie der weiblichen Keimdrüsen (Löwy und Richter) mit Sicherheit nachgewiesen. Insofern ist auch die organotherapeutische Beeinflussung von Stoffwechselstörungen nicht ausserhalb des Bereiches der Möglichkeit gerückt.

IV. Die wichtigsten Methoden der Stoffwechseluntersuchung.

A. Die Methoden, den Gesamtstoffwechsel zu bestimmen.

a) Für längere Zeiträume.

Dieselben bezwecken eine genaue Bilanz von Einnahme und Ausgabe, gewöhnlich innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden. Es werden Nahrung, Urin, Fäzes, sowie die gasförmigen Absonderungen analysiert. Bestimmt wird der Stickstoff, der im wesentlichen durch Harn und Fäzes den Körper verlässt; ferner der Kohlenstoff. Derselbe geht zum grössten Teil durch Haut und Lungen ab, nur in geringem Masse durch Harn und Fäzes.

Für die Bestimmung des Kohlenstoffumsatzes sind sogenannte Respirationsapparate notwendig, wie sie von Regnault und Reiset, Pettenkofer, Tigerstedt, Atwater u. a. konstruiert sind.

Der Apparat von Pettenkofer besteht aus einem mit einer Gasuhr ventilierten eisernen Zimmer, in welchem sich das zu untersuchende Individuum 24 Stunden aufhält; für die exhalierte Luft tritt das gleiche Volumen frischer Luft von aussen zu. Beide werden auf ihren Wasser- und Kohlenstoff direkt analysiert. Der durch Harn und Kot entleerte Kohlenstoff wird durch Elementaranalyse ermittelt.

Aus dem Gesamtverbrauch von Kohlenstoff und Stickstoff kann man in folgender Weise den Umsatz berechnen: Aus dem Stickstoffgehalt der Exkrete ergibt sich der Eiweissverbrauch. Da man weiss, wie sich im Eiweiss Kohlenstoff zum Stickstoff verhält, so lässt sich zunächst ermitteln, ob nur Eiweiss im Körper zersetzt worden ist. Dann muss ebensoviel Kohlenstoff im ganzen ausge-

schieden worden sein, als dem zersetzten Eiweiss entspricht. Kommt dagegen mehr Kohlenstoff zur Ausscheidung, als sich in dem zersetzten Eiweiss befindet, so kann dieser Anteil auf Fette oder Kohlehydrate entfallen. Im Fett sind 76,5 % Kohlenstoff enthalten. Im Hungerzustande oder bei kohlehydratfreier Nahrung ist daraus direkt der Fettumsatz zu berechnen. Bei gemischter Nahrung muss erst der auf die Kohlehydrate entfallende Kohlenstoffanteil berechnet werden; der Rest entspricht dann der Fettzersetzung.

Der Gesamtstoffwechsel wird, wie früher ausgeführt, durch den Verbrauch von Kraft, bzw. die Entwicklung von Wärme ausgedrückt. Der Verbrennungswert der eingeführten Nahrungsmittel ist direkt bestimmbar in der Berthelotschen Bombe. In dieser werden die zu verbrennenden Stoffe teils direkt, teils, wenn sie sehr wasserreich sind, nach vorheriger Trocknung in einer Sauerstoffatmosphäre von 20—25 Atmosphären bis zu ihren Endprodukten oxydiert.

Bestimmbar ist des weiteren auch der Energiegehalt der Ausgaben in Harn und Kot. Aus der Differenz zwischen Einnahme und Ausgabe lässt sich indirekt das Gesamtquantum an Energie ermitteln, das dem Körper während einer gewissen Periode, gewöhnlich 24 Stunden, zur Verfügung gestanden.

Beim ruhenden Menschen deckt sich der Energieverbrauch mit der erzeugten bzw. vom Körper abgegebenen Wärme; beim Menschen, der Muskelarbeit verrichtet, kommt noch das Wärmeäquivalent der geleisteten Muskelarbeit hinzu. Beides kann in Kalorimetern direkt gemessen werden, die gleichzeitig als Respirationsapparate dienen, wie sie von Rubner für Tiere, von Tigerstedt, Atwater u. a. für den Menschen konstruiert worden sind.

Die auf direktem, wie auf indirektem Wege erhaltenen Zahlen stimmen in befriedigender Weise überein.

b) Die Bestimmung des Gesamtstoffwechsels durch Gaswechselmessungen in kleinen Zeitintervallen (nach Zuntz-Geppert).

Diese Methode misst nur den Lungengaswechsel. Der Hautgaswechsel kann vernachlässigt werden, da derselbe nicht mehr als 1 % des gesamten Gaswechsels ausmacht. Steigerungen (bis

zu 4 %) treten nur ein, wenn es infolge von Muskeltätigkeit oder erhöhter Aussentemperatur zu Schweissbildung kommt.

Bestimmt werden direkt Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung. Das Verhältnis beider, der respiratorische Koeffizient, gestattet einen Einblick in den Ablauf der Stoffwechselvorgänge. Kann die Stickstoffausscheidung als konstant angenommen werden, so lässt sich berechnen, in welchem Umfang der verbrauchte Sauerstoff der Verbrennung von Fetten und Kohlehydraten entspricht.

Die auf die Gewichtseinheit dieser Stoffe entfallenden Mengen Sauerstoff und Kohlensäure lassen sich folgendermassen feststellen: Stärke, als Hauptrepräsentant der Kohlehydrate, hat die Formel $C_6H_{10}O_5 = 162$ Atome, entsprechend 72 Atomen Kohlenstoff, 10 Wasserstoff und 80 Sauerstoff. Im Körper entstehen hieraus $6\,CO_2 + 5\,H_2O = 264$ Atome Kohlensäure und 90 Wasser. Enthalten sind darin $12 + 5 = 17$ Atome Sauerstoff. Da sich in dem ursprünglichen Stärkemolekül nur 5 Atome Sauerstoff befanden, so müssen 12 eingeatmet worden sein. Es sind also bei der Verbrennung von 162 g Stärke 12 Atome Sauerstoff $= 12 \times 16$ bzw. 192 g Sauerstoff eingeatmet und $6\,CO_2 = 264$ g Kohlensäure ausgeatmet worden. 192 g Sauerstoff haben ein Volumen von 134,26 Liter, 264 g Kohlensäure genau dasselbe. Bei der Verbrennung von Kohlehydraten entsteht also immer soviel Kohlensäure dem Volumen nach, als Sauerstoff verbraucht wird. Der respiratorische Quotient ist 1.

Bei den Fetten wird auf 1 g verbrennenden Fettes 2,887 g Sauerstoff gebraucht und 2,806 g Kohlensäure gebildet. Auf das Volumen berechnet, ergibt dies für 1 g Fett 2,019 Liter Sauerstoff und 1,427 Liter Kohlensäure. Der respiratorische Quotient beträgt hier 0,707.

Des weiteren lässt sich berechnen, dass bei der Verbrennung von Kohlehydraten auf 1 Liter Sauerstoff 5,047 Kalorien entfallen; auf die Kohlensäure ebensoviel. Bei der Fettverbrennung entspricht 1 Liter Sauerstoff 4,686, 1 Liter Kohlensäure 6,58 Kalorien.

Man kann nun, Gleichmässigkeit der Stickstoffausscheidung vorausgesetzt, aus diesen Zahlen berechnen, in welchem Masse der verbrauchte Sauerstoff für die Verbrennung von Kohlehydraten oder Fetten benutzt worden ist. Beträgt der respiratorische Koeffizient 1,

so handelt es sich nur um Kohlehydrate, liegt er um 0,7, so ist ausschliesslich Fett verbrannt. Steht der Koeffizient zwischen diesen beiden Zahlen, so kann man die entwickelte Wärmemenge auf folgende Weise berechnen.

Beim Quotienten 0,707 entspricht 1 Liter eingeatmeten Sauerstoffs der Erzeugung von 4,686 Kalorien, beim Quotienten 1,0 der von 5,047. Anwachsen des Quotienten von 0,707 bis 1,00, d. h. um 0,293 erhöht also den kalorischen Wert des Sauerstoffs um 5,047 — 4,686 = 0,361 Kalorien. Auf einen Zuwachs von 0,01 des respiratorischen Quotienten entfallen also $\frac{0,361}{29,3} = 0,0123$ Kalorien.

Die Werte, die auf diesem Wege für kurze Zeitintervalle gewonnen werden, sind Ruhewerte. Sollen sie für eine längere Periode aus den dabei ermittelten Zahlen berechnet werden, so kommen noch dazu die Werte für die Verdauungsarbeit und die Muskelarbeit. Dafür sind dann Mittelwerte einzusetzen.

Methodik: Das zu untersuchende Individuum, das sich ausserhalb der Verdauungsperiode befinden muss, liegt in bequemer Ruheposition in einer Umgebungstemperatur, die kein Kältegefühl auslösen darf. Die Atmung erfolgt bei verschlossener Nase durch ein Mundstück, an dem zwei Ventile befestigt sind zur Scheidung von Inspirations- und Exspirationsluft. Die Exspirationsluft wird durch eine Gasuhr geleitet und gemessen. Ein kleiner Teilstrom der Exspirationsluft, und zwar ein solcher, der durch eine sinnreiche Einrichtung eine genaue Durchschnittsprobe der exspirierten Luft darstellt, wird zur Analyse benutzt. Kennt man die Zusammensetzung dieses Teilstromes, den Kohlensäuregehalt, sowie das Sauerstoffdefizit im Verhältnis zur atmosphärischen Luft, so kennt man auch CO_2-Ausscheidung und O-Verbrauch für die ganze Versuchszeit.

B. Die Bestimmung einzelner Stoffwechselprodukte.

Bestimmung des Gesamtstickstoffs (nach Kjeldahl).

Der Stickstoff wird unter Zerstören der organischen Substanz durch Kochen mit Schwefelsäure in Ammoniak übergeführt; das Ammoniak nach Neutralisierung der Säure abdestilliert, in einem

abgemessenen Volumen Säure aufgefangen und seine Menge bestimmt.

Ausführung.

1. Die Oxydation des Harns (Ueberführung des Stickstoffs in Ammoniak): 5 ccm Harn werden in einem Kolben mit langem Hals (Kjeldahlkölbchen) mit ca. 10 ccm Schwefelsäure (Mischung von 2 Vol. englischer mit 1 Vol. rauchender Schwefelsäure) und behufs rascherer Oxydation mit einer Messerspitze roten geglühten Quecksilberoxyds versetzt. Die Mischung wird so lange im Sieden erhalten (die Erhitzung muss wegen der sich entwickelnden Säuredämpfe unter einem Abzug vorgenommen werden), bis die Flüssigkeit farblos geworden ist. Bei nicht zu konzentrierten Harnen ist das gewöhnlich in $^1/_2$ Stunde erreicht; bei sehr stickstoffhaltigen, wie im Diabetes, muss allerdings die Oxydation manchmal einige Stunden fortgesetzt werden.

2. Die Destillation. Die Flüssigkeit wird nach dem Erkalten sorgfältig in einen Destillationskolben gespült. Die Säure muss nun neutralisiert werden; von einer Natronlauge von der Dichte 1,243 genügt für gewöhnlich die vierfache Menge, als Schwefelsäure ursprünglich zur Oxydation verwendet worden ist. Vorher wird das Quecksilberamid in der Lösung zerlegt, das durch den Zusatz von Quecksilberoxyd entstanden ist, da dieses bei der Destillation das Ammoniak nicht vollständig abgeben würde. Es geschieht dies durch Zusatz von 40 ccm einer 4 % Schwefelkaliumlösung, wobei alles Quecksilber in Schwefelquecksilber übergeführt wird. Schliesslich setzt man, um eine ruhigere Destillation ohne zu starkes Stossen zu bewirken, etwas Talkum zu (1 Esslöffel).

3. Die Titration. Das abdestillierte Ammoniak wird in einer $^1/_4$ Normalschwefelsäure aufgefangen, der als Indikator Cochenille zugesetzt wird. Dieselbe färbt sich mit Säuren gelb, mit Alkalien rot. Tritt während der Destillation bereits eine Rotfärbung auf, so ist mehr Ammoniak übergegangen, als durch die vorgelegte Säure neutralisiert wird, und es muss sofort noch Säure hinzugesetzt werden. Nach Beendigung der Destillation (die etwa eine halbe Stunde dauert) wird die $^1/_4$ Normalschwefelsäure mit $^1/_4$ Normalnatronlauge zurücktitriert. Das verbrauchte Volumen der letzteren wird von dem ursprünglich vor-

gelegten abgezogen. Jeder Kubikzentimeter der Differenz zeigt 3,5 mg Stickstoff an.

Die Bestimmung des Stickstoffs in den Fäzes. Der Kot wird zunächst durch Eindampfen auf dem Wasserbade unter Anrühren mit geringen Mengen von verdünnter Schwefelsäure und nachfolgender Trocknung lufttrocken gemacht. Von dem fein gepulverten Rückstand wird daraufhin 1 g abgewogen und in der oben angegebenen Weise der Stickstoff bestimmt. Da gewöhnlich bei der Oxydation ein sehr starkes Schäumen stattfindet, ist es zweckmässig, vor dem Aufkochen den Kjeldahlkolben mit dem Oxydationsmittel (Schwefelsäure) einige Stunden stehen zu lassen. Die Oxydation dauert länger, als beim Urin, gewöhnlich 3 bis 4 Stunden.

Die Bestimmung des Stickstoffs in Nahrungsmitteln (Fleisch etc.) geschieht nach Abwägung bestimmter Mengen derselben (0,5 – 1 g) in derselben Weise, wie beim Urin.

Bestimmung des Harnstoffs (nach Pflüger-Bleibtreu).

Das Verfahren beruht darauf, dass durch Phosphorwolframsäure die stickstoffhaltigen Bestandteile des Harns mit Ausnahme von Harnstoff und Ammoniak gefällt werden.

50 ccm Harn werden in einem Kolben mit 10 ccm 10 % Phosphorwolframsäure, 5 ccm verdünnter Salzsäure (spez. Gewicht 1,124) und 10 ccm Wasser versetzt, so dass die ursprüngliche Flüssigkeitsmenge auf 75 aufgefüllt ist. Das klare Filtrat darf sich auf Zusatz von weiterer Phosphorwolframsäure nicht mehr trüben.

Nach 24 Stunden wird filtriert, das klare Filtrat mit Kalkhydratpulver bis zur alkalischen Reaktion verrieben und filtriert. 7,5 ccm (entsprechend 5 ccm Harn) werden nunmehr in einem Kolben, der 10 g kristallisierte Phosphorsäure enthält, $4^1/_2$ Stunden im Trockenschrank auf 150° erhitzt, der Rückstand in warmem Wasser gelöst und der Stickstoff desselben nach Kjeldahl bestimmt. Aus dem Stickstoff berechnet man den Harnstoff durch Multiplikation mit $^{60}/_{28} = 2^1/_7$ (Harnstoff $= CO\langle^{NH_2}_{NH_2}$, d. h. unter 60 Molekülen sind 28 N-Moleküle). Differenzen bestehen bei den einzelnen Autoren darüber, ob durch die Phosphorwolframsäure auch das Ammoniak niedergeschlagen wird oder neben dem Harn-

stoff in Lösung bleibt. Nach Gumlich geht bei Anwendung der Merkschen Phosphorwolframsäure alles Ammoniak in den Niederschlag. Nach Pflüger und Bleibtreu ist es dagegen nötig, in 5 ccm Urin noch eine Bestimmung des Ammoniaks nach Neubauer-Schlösing auszuführen, den Stickstoffwert desselben auszurechnen ($= {}^{14}/_{17}$ des Ammoniakwertes) und diesen Wert von dem Gesamtstickstoffwerte des Phosphorwolframsäurefiltrates abzuziehen. Erst die Differenz ergibt den Stickstoff des Harnstoffs.

Bestimmung des Ammoniaks.

1. Nach Neubauer-Schlösing: 20 ccm Harn, der eventuell mit einigen Körnchen Thymol versetzt ist, kommen in eine Schale; über dieselbe ein Dreieck von Glas und darauf eine zweite Schale mit 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure. Ueber beide Schalen wird eine Glasglocke gesetzt, die auf einer Glasplatte luftdicht abschliesst. Der Harn wird behufs Entwicklung des Ammoniaks mit Kalkmilch versetzt (ungefähr zu gleichen Mengen). Aus dem eiweissfreien Harn ist nach 3—4 Tagen alles Ammoniak an die Säure übergegangen, bei eiweisshaltigem Harn dauert es etwas länger (bis 8 Tage). Nach Beendigung der Bestimmung wird die Säure mit $^1/_4$ Normalnatronlauge zurücktitriert; jeder Kubikzentimeter der Differenz entspricht $^{17}/_4$ mg NH_3. Als Indikator dient Methylorange.

2. Rascher auszuführen ist die Bestimmung nach Wurster mit der Modifikation von Krüger-Reich[1]): 20—50 ccm Urin werden im Destillationskolben mit 10 g Natriumchlorid versetzt und darauf Natriumkarbonat bis zur alkalischen Reaktion hinzugetan. Meist genügt 1 g. Der Kolben wird in ein Wasserbad gesetzt und mit der als Vorlage dienenden Peligcotschen Röhre verbunden, welche 10—30 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure mit einigen Tropfen Rosolsäure enthält. An den zweiten Schenkel der Peligcotschen Röhre wird nun eine Wasserpumpe angeschlossen und evakuiert. Sobald das Vakuum den höchsten Grad erreicht hat, werden durch einen an dem Kolben angebrachten Quetschhahn ca. 20 ccm Alkohol zugegeben und das Wasserbad bis 43° erhitzt. Von 10 zu 10 Minuten werden noch je 10 ccm Alkohol zugesetzt. Nach 30—40 Minuten ist die Destillation des Ammoniaks

1) cfr. Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 39.

vollendet; die Differenz zwischen den vorgelegten und noch vorhandenen Kubikzentimetern der Normalsäure entspricht dem übergegangenen Ammoniak. Jeder Kubikzentimeter entspricht 1,707 mg NH_3.

Die Methode ist zwar etwas komplizierter, aber genauer und liefert die Ammoniakwerte innerhalb kurzer Zeit, was für Zustände von Azidosis, insbesondere von Diabetes mellitus und drohendem Coma diabeticum von Wichtigkeit ist.

Bestimmung der Harnsäure (nach Ludwig-Salkowski).

Die Methode beruht darauf, dass die Harnsäure als Silber-Magnesiumuratverbindung aus dem Harn ausgefällt, durch Schwefelalkali das Silber niedergeschlagen, und aus der Lösung durch Versetzen mit Salzsäure die Harnsäure abgeschieden wird.

Ausführung: Zu 100 ccm Harn — ist das spez. Gewicht desselben höher als 1020, so muss er entsprechend verdünnt werden — setzt man je 10 ccm einer ammoniakalischen Silberlösung (26 g Silbernitrat werden in Ammoniak gelöst und auf einen Liter aufgefüllt) und 10 ccm der sog. Magnesiamischung (100 g Magnesiumchlorid und 200 g Chlorammonium werden in Wasser gelöst, mit Ammoniak bis zum starken Geruch versetzt und auf einen Liter aufgefüllt). Die beiden Mischungen (Silber- und Magnesiamischung) werden vor dem Zusatz zum Urin mit soviel Ammoniak versetzt, dass das bei ihrer Mischung entstehende Chlorsilber gelöst wird. Der Niederschlag wird nach einer Stunde auf ein Filter gebracht und mit schwach ammoniakhaltigem Wasser so lange gewaschen, bis das Waschwasser mit Salpetersäure keine Trübung mehr gibt. Darauf wird der Niederschlag in einem Kolben mit 20 ccm Natriumsulfidlösung (1 $^0/_0$ Natronlauge wird zur Hälfte mit Schwefelwasserstoff gesättigt) bis zum beginnenden Kochen erhitzt und rasch filtriert, der Niederschlag einige Mal mit heissem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat, das farblos sein muss, wird darauf unter Zusatz von Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion im Wasserbade bis auf etwa 20 ccm eingedampft. Die ausgeschiedene Harnsäure wird auf abgewogenem Filter gesammelt und nach sorgfältiger Reinigung von etwaigen Beimengungen mittelst wiederholten Waschens mit Alkohol, Schwefelkohlenstoff und Aether direkt nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz gewogen oder (einfacher!) der

Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Stickstoffzahl, mit 3 multipliziert, ergibt den Harnsäurewert in 100 ccm Urin (Harnsäure = $C_5H_4N_4O_3$ = 168 Moleküle, davon im Stickstoff 56, d. i. der dritte Teil).

Bestimmung der Aminosäuren.

Aminosäuren können auf direktem oder auf indirektem Wege bestimmt werden; bis vor kurzem ist nur das letztere Verfahren geübt worden.

Dasselbe, von Pfaundler und Krüger und J. Schmid ausgebildet, gründet sich auf die Tatsache, dass die Aminosäuren zu den N-haltigen Bestandteilen gehören, welche bei Behandlung des Harns mit Salzsäure und Phosphorwolframsäure nicht ausfallen. Das Prinzip der Methode — auf die mannigfachen einzelnen Variationen, wie sie von den Autoren, die damit untersucht haben, geübt werden, gehen wir hier nicht ein — beruht daher darauf, dass der N-Gehalt des Harnes nach Kjeldahl ermittelt wird. Ausserdem wird bestimmt der Harnstoff, ferner der N-Gehalt der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen. Die Gesamt-N-Menge, abzüglich des N des Harnstoffs und des Phosphorwolframsäureniederschlages ergibt den Stickstoff der Aminosäuren. Diese Methode, mit der bisher die meisten Untersuchungen über Aminosäuren unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen angestellt worden sind, gestattet keine Differenzierung der einzelnen Aminosäuren; ausserdem werden in dem mit Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Gemisch noch eine Reihe von Substanzen mitbestimmt, wie Hippursäure, Kreatin etc., die nicht zu den Aminosäuren gehören.

Ein direktes Verfahren zur Isolierung der Aminosäuren ist von E. Fischer und Bergell[1]) angegeben worden. Dieselben benutzten β-Naphthalinsulfochlorid, das mit den Aminosäuren schwer lösliche, gut charakterisierbare Verbindungen gibt. Die Methode ist folgende: 500 ccm Harn werden nach vorherigem Einengen mit 4 ccm Natronlauge versetzt und 6—8 Stunden mit einer ätherischen Lösung von 4 g β-Naphthalinsulfochlorid geschüttelt. In $^1/_2$ stündigen Intervallen werden je 3 ccm Normalnatronlauge

1) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. Bd. 35. No. 17. 1902.

zugefügt. Nach Abtrennung der ätherischen Schicht wird die wässrige Schicht mit Salzsäure übersättigt, der entsprechende Niederschlag abfiltriert und aus heissem Alkohol umkristallisiert.

Für klinische Zwecke ist das Verfahren von Ignatowski[1]) modifiziert worden.

Bestimmung des Kochsalzes.

1. Nach Volhard-Salkowski. Das Verfahren beruht darauf, dem mit Salpetersäure angesäuerten Harn eine überschüssige Menge einer Silberlösung von bekanntem Gehalt zuzusetzen. Das überschüssige Silber wird mit einer Rhodanammoniumlösung von bekanntem Gehalt unter Anwendung von Eisenammoniakalaun als Indikator zurücktitriert.

Ausführung. 5 ccm Harn werden mit 10 ccm einer Silbernitratlösung versetzt, die in 1 Liter 29,055 g Silbernitrat enthält. Dazu kommen 5 ccm konzentrierter Salpetersäure. Die Flüssigkeit wird aufgekocht und während des Kochens mit einigen Körnchen übermangansauren Kalis versetzt. Das Kochen wird so lange fortgesetzt, bis die Flüssigkeit farblos ist. Die Titration erfolgt mit einer Lösung von Rhodanammoniumlösung, welche auf die Silbernitratlösung so eingestellt ist, dass sie gleiche Volumina derselben zersetzt, unter Zusatz von etwas Eisenammoniakalaun. So lange noch Silbernitrat in der Lösung ist, verwandelt sich das sich zunächst bildende rote Eisenrhodanid beim Umschütteln in weisses, unlösliches Rhodansilber. Erst wenn alles Silber ausgefällt ist, bleibt die Rotfärbung bestehen und die Titration ist beendet.

Berechnung. Hat man beispielsweise 4,6 Rhodanammoniumlösung bis zur Rotfärbung gebraucht, so sind 10—4,6 Silbernitrat nötig gewesen, um alles Chlor auszufällen. Jeder Kubikzentimeter entspricht = 0,00585 g NaCl.

2. Modifikation nach Dehn: 10 ccm Urin werden mit Natriumperoxyd (etwa ein Esslöffel voll) verrührt, dann auf dem Wasserbade verdampft. Darauf fügt man zuerst 10 ccm Wasser, dann Salpetersäure bis zur deutlich sauren Reaktion hinzu und titriert, wie bei Volhard.

1) Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 42.

Bestimmung der Phosphorsäure.

Phosphorsaure Verbindungen können in saurer Lösung durch Titration mit Uranazetat nachgewiesen werden. Dass sie sämtlich als ein gelblichweisser Niederschlag gefällt sind, erkennt man daran, dass Ferrozyankaliumlösung mit dem überschüssigen Uran einen deutlichen dunkelbraunen Niederschlag gibt. Weniger scharf und nur für das annähernde Ende der Titration zu verwerten ist die Grünfärbung von Cochenilletinktur.

Ausführung. 50 ccm Harn werden mit 5 ccm einer Essigsäuremischung versetzt (100 ccm Natriumazetat mit 100 ccm Acid. acet. dilut. werden zum Liter aufgefüllt). Unter Erwärmen bis zum Sieden setzt man tropfenweise von einer Uranlösung hinzu, von der jeder Kubikzentimeter 0,005 g Phosphorsäure entspricht. Von Zeit zu Zeit lässt man einen Tropfen der Mischung mit einigen Tropfen Ferrozyankaliumlösung auf einer weissen Porzellanplatte zusammenfliessen. Tritt dabei durch Bildung von Ferrozyanuran Braunfärbung ein, so ist das Ende der Titration erreicht. Die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter der Uranlösung multipliziert mit 5 ergibt die Menge Phosphorsäure in 50 ccm Urin (in Milligrammen).

Bestimmung des Azetons (nach Huppert-Messinger).

Das Azeton wird in Jodoform übergeführt und die dazu nötige Menge Jod titrimetrisch bestimmt.

Ausführung. 200 ccm Harn, der sauer sein muss, werden mit 4 ccm einer 50 % Essigsäure versetzt und unter Kühlung in einen mit doppelt durchbohrten Kork versehenen Erlenmeyerschen Kolben destilliert. Durch das eine Bohrloch ist die Vorlage mit dem Kühler befestigt, durch das andere mit einem zur Hälfte mit Wasser angefüllten Kugelapparat verbunden. Destillat und Wasser in letzterem werden vereinigt, mit 1 ccm 8fach verdünnter Schwefelsäure versetzt und noch einmal destilliert. Das neue Destillat kommt in eine grosse, fest schliessende Flasche, wird stark alkalisch gemacht und nunmehr mit einem Ueberschuss einer $^1/_{10}$ Normaljodlösung versetzt, darauf gut durchgeschüttelt. Dass Jod im Ueberschuss zugesetzt worden ist, erkennt man daran, dass bei Zusatz von ca. 30 ccm Salzsäure (spez. Gew. 1025) eine Braun-

färbung des nunmehr sauren Destillats eintritt. Ist dies nicht der Fall, so muss noch mehr Jodlösung zugesetzt werden. Die überschüssige Jodlösung wird mit $^{1}/_{10}$ Thiosulfatlösung zurücktitriert und zwar so lange bis bei Zusatz von Stärkelösung die blaue Farbe verschwindet. Aus der Differenz der ursprünglich zugesetzten und der zurücktitrierten Jodlösung ergibt sich die verbrauchte Menge. 1 ccm der Jodlösung entspricht 0,967 mg Azeton.

Bestimmung der β-Oxybuttersäure (nach Bergell).

100—300 ccm Harn werden bei schwach alkalischer Reaktion auf dem Wasserbade zum Sirup eingedampft, der Rückstand nach dem Erkalten zunächst mit einem Phosphorsäuresirup unter Kühlung, dann mit 20—30 g fein gepulvertem, geglühtem Kupfersulfat und 20—25 g fein gepulvertem Sand verrieben, wodurch ein trockenes Pulver erhalten wird. Die so getrocknete Substanz wird im Extraktionsapparat nach Soxhlet vollständig erschöpft (etwa 1 Stunde). Darauf wird abfiltriert, das Kupfersulfat mit trockenem Aether ausgewaschen, der Aether abdestilliert, der Rückstand mit 20 ccm Wasser aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und die Linksdrehung bestimmt. Mit Hilfe der spezifischen Drehung der β-Oxybuttersäure lässt sich aus dem abgelesenen Wert die Menge der Säure berechnen.

Die Bestimmung der Kohlehydrate in den Fäzes

geschieht titrimetrisch durch Bestimmung des Zuckers nach Invertierung der Stärke nach Allihn oder Lehmann oder mittelst der Volhard-Pflügerschen Kupferrhodanürmethode (nach Strasburger)[1].

Die Bestimmung des Fettes.

A. In den Fäzes.

Es genügt für gewöhnlich, um einen Aufschluss über die Menge des nicht resorbierten Fettes zu erhalten, die Bestimmung des Gesamtfettgehaltes.

Ein Quantum des getrockneten und pulverisierten Kotes (s. bei

1) Wegen der Einzelheiten sei auf Schmidt-Strasburger, Die Fäzes des Menschen. Berlin 1905. Hirschwald, verwiesen.

der Stickstoffbestimmung) wird mit etwas 1 % Salzsäurealkohol auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft. Von dem Trockenrückstand werden 5 g abgewogen und im Soxhlet-Apparat 48 Stunden mit Aether extrahiert. Das Extrakt wird in warmem Wasser eingedampft und der Rückstand nach Trocknen des Glases im Exsikkator gewogen. Die Differenz zwischen dem jetzigen und dem ursprünglichen Gewicht des Glases ergibt den Gesamtfettgehalt.

B. In den Nahrungsmitteln.

Dieselbe geschieht für fetthaltige Nahrungsmittel, wie Milch, Butter etc., in gleicher Weise durch die Bestimmung des Aetherrückstandes, nachdem man eine abgewogene Menge mit reinem, geglühtem Sand gut verrieben und getrocknet hat.

Druckfehlerverzeichnis:

Seite		Zeile					
Seite	3	Zeile	8	von	oben	lies	„Helmholtz“
„	11	„	12	„	„	„	„Ernährungsgesetze“
„	41	„	24	„	„	„	„Zellkernstoffe“
„	105	„	15	„	„	„	„Hämoglobin“
„	246	„	1	„	„	„	„Alkaptonurie“
„	335	„	14	„	„	„	„Harnstoffstickstoff“.

Sachregister.

B.

C.

D.

E.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

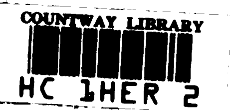
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



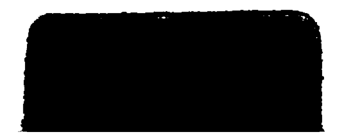




JUN 24 1908



13.A.67.
Stoffwechsel und Stoffwechselkr 1986
Countway Library
3 2044 045 132 578



13.A.67.
Stoffwechsel und Stoffwechselkr1906
Countway Library AIS8807
3 2044 045 132 578